

UNIVERSITE RENE DESCARTES DE PARIS

UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHES DES MECANISMES
D'ACTION DES MEDICAMENTS ET DES TOXIQUES

ANNEE 1971 - 1972 1

Série E. N°

THÈSE

présentée

A L'UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHES
DES MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS ET DES TOXIQUES DE
L'UNIVERSITE RENE DESCARTES DE PARIS

Pour l'obtention du grade de
DOCTEUR EN PHARMACIE
(Diplôme d'Etat)

par
C. ADVENIER

COMPLIANCE ET RESISTANCE PULMONAIRES
— NOUVELLE METHODE D'EVALUATION —
APPLICATION A L'ETUDE DES RECEPTEURS
 β - ADRENERGIQUES PULMONAIRES

Soutenue le : Octobre 1971

JURY

M. le Professeur A. QUEVAUVILLER	Président
M. le Professeur J.R. BOISSIER	} Examineurs
M. le Professeur Y. COHEN	
M. le Professeur Ag. J.F. GIUDICELLI	Examineur invité



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITE RENE DESCARTES DE PARIS

UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHES DES MECANISMES
D'ACTION DES MEDICAMENTS ET DES TOXIQUES

ANNEE 1971 - 1972 1

Série E. N°

THÈSE

présentée

A L'UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHES
DES MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS ET DES TOXIQUES DE
L'UNIVERSITE RENE DESCARTES DE PARIS

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

(Diplôme d'Etat)

par

C. ADVENIER

COMPLIANCE ET RESISTANCE PULMONAIRES

— NOUVELLE METHODE D'EVALUATION —

APPLICATION A L'ETUDE DES RECEPTEURS

β - ADRENERGIQUES PULMONAIRES

Soutenue le : Octobre 1971

JURY

M. le Professeur A. QUEVAUVILLER	Président
M. le Professeur J.R. BOISSIER	} Examinateurs
M. le Professeur Y. COHEN	
M. le Professeur Ag. J.F. GIUDICELLI	Examinateur invité



A Monsieur le Doyen A. QUEVAUVILLER

Professeur d'Hygiène et d'Education sanitaire
à la faculté des Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques de l'Université René Descartes.

Directeur de l'Unité d'Enseignement et de
Recherches d'Hygiène et de Protection de
l'Homme et de son Environnement de l'Université
de Paris Sud.

Qui nous a toujours reçu avec beaucoup
de sympathie et a manifesté une bienveil-
lante attention à notre égard.

Il nous fait l'honneur d'accepter la prési-
dence du jury de cette thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre
vive gratitude et de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur J.R. BOISSIER

Professeur de Pharmacologie à la faculté de Médecine
de Paris.

Directeur de l'Unité de Neuropsychopharmacologie de
l'I.N.S.E.R.M.

Qui a bien voulu nous accueillir dans son
laboratoire et nous a confié le sujet de
cette thèse.

Il nous a guidé judicieusement tout au cours
de ce travail et nous avons toujours trouvé
auprès de lui l'appui et le dynamisme néces-
saires à la poursuite de cette tâche.

Pour la richesse et la clarté de son ensei-
gnement,

Qu'il veuille bien accepter le témoignage
de notre profonde reconnaissance et de notre
entier dévouement.

A Monsieur le Professeur Y. COHEN

Professeur à la faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques.

Vice-président de l'Université Paris-Sud.

Nous avons apprécié l'enseignement de
qualité qu'il nous a prodigué au cours
du certificat de Pharmacodynamie.

Il nous fait l'honneur de bien vouloir
juger notre travail.

Qu'il trouve ici l'expression de nos res-
pectueux remerciements.

A Monsieur le Professeur Agrégé J.F. GIUDICELLI

qui n'a cessé de nous encourager en nous
faisant profiter de son expérience et de
sa compétence.

Son aide et ses conseils nous ont été pré-
cieux.

Qu'il trouve ici le témoignage de nos re-
merciements et de notre amitié.

A Monsieur le Professeur Agrégé P. SIMON

A Monsieur le Professeur Agrégé P. VIARS

A Monsieur le Professeur Agrégé J.P. TILLEMENT

En témoignage de notre amitié.

A Monsieur le Professeur Agrégé P. FABIANI

Pharmacien des Hôpitaux de Paris.

Qui nous a reçu comme interne en Pharmacie, puis comme attaché de Biologie dans son service de l'Hôtel-Dieu. Il nous a enseigné la Toxicologie.

Pour l'accueil qu'il nous a réservé et la confiance qu'il a manifestée à notre égard,

Qu'il trouve ici le témoignage de notre très fidèle attachement.

A ma Femme ,

A mon Père et à ma Mère ,

A mes beaux Parents et à ma Famille .

SOMMAIRE

	Pages
INTRODUCTION	1
1ère Partie - RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE	
CHAPITRE I - LA COMPLIANCE PULMONAIRE	5
I - Définition	5
II - Principe de la mesure de la compliance pulmonaire	7
III - Composantes de l'élasticité pulmonaire	8
IV - Facteurs susceptibles de modifier la compliance pulmonaire.	11
CHAPITRE II - LA RESISTANCE PULMONAIRE	13
I - Définition	13
II - Composantes de la résistance dynamique pulmonaire	15
III - Modifications réflexes du tonus de la musculature lisse.	19
CHAPITRE III - DETERMINATION DES COMPLIANCE ET RESISTANCE PULMONAIRES CHEZ LE CHIEN ET LE COBAYE	21
I - Détermination du débit aérien et du volume courant	21
II - Mesure de la pression transpulmonaire	23
III - Calculs de la compliance et de la résistance pulmonaires	24
CHAPITRE IV - LA COMPLIANCE ET LA RESISTANCE PULMONAIRES EN PATHOLOGIE HUMAINE	31

2ème Partie - CONTRIBUTION METHODOLOGIQUE

CHAPITRE V - CONTRIBUTION METHODOLOGIQUE CHEZ LE CHIEN	37
I - Anesthésie, anesthésiques et paramètres ventilatoires	39
II - Valeurs basales des compliance et résistance pulmonaires déterminées dans les conditions expérimentales	48
CHAPITRE VI - CONTRIBUTION METHODOLOGIQUE CHEZ LE COBAYE	51
I - Détermination du débit aérien et du volume courant	51
II - Détermination de la pression transpulmonaire	53
III - Valeurs basales des compliance et résistance pulmonaires déterminées dans les conditions expérimentales	57
CHAPITRE VII - ETUDE DES EFFETS DE QUELQUES AGENTS BRONCHOMOTEURS MAJEURS SUR LES COMPLIANCE ET RESISTANCE PULMONAIRES	59
I - Effets bronchopulmonaires de l'isoprénaline	59
II - Effets bronchopulmonaires de l'acétylcholine	64
III - Effets bronchopulmonaires de l'histamine	70

3ème Partie - ETUDE DE L'ACTION BROCHOPULMONAIRE DES INHIBITEURS β - ADRENERGIQUES

INTRODUCTION	83
CHAPITRE VIII - ACTION PROPRE DE QUELQUES INHIBITEURS β -ADRENERGIQUES AU NIVEAU DE L'ARBRE TRACHEOBRONCHIQUE DU COBAYE	87
Introduction	87
Méthodes	88
Résultats	88
Discussion	103

CHAPITRE IX - ETUDE DE L'ANTAGONISME EXERCE PAR LE PROPRANOLOL, LE PRACTOLOL ET LA BUTOXAMINE SUR LES EFFETS DE L'ISO- PRENALINE AU NIVEAU DES BRONCHES	109
Introduction	109
Méthodes	110
Résultats	111
Discussion	121
CHAPITRE X - ETUDE DU MECANISME DE L'INTERACTION ETHER-PROPRANOLOL AU NIVEAU DES BRONCHES	129
Introduction	129
Méthodes	131
Résultats	131
Discussion	138
CONCLUSIONS	142
CONCLUSIONS GENERALES	145

INTRODUCTION

Au début de ce siècle, le boeuf et le porc ont payé un lourd tribut aux balbutiements de la pharmacologie bronchopulmonaire. Ainsi, Trendelenburg (1912) et Macht et Giu-Ching-Ting (1921) étudiaient *in vitro* la réactivité aux agents bronchomoteurs de boucles bronchiques bovines et porcines.

Toutefois, en raison des contraintes pratiques d'approvisionnement et d'hébergement liées aux espèces en question, l'utilisation de préparations plus accessibles fut rapidement proposée. En 1947 vit le jour la technique désormais classique de la chafne trachéale de Cobaye (Castillo et De Beer (1947)), ainsi que par la suite, de nombreux autres modèles expérimentaux. Ces montages souvent très simples à mettre en oeuvre, présentent l'avantage d'isoler la réactivité de la musculature lisse des bronches. Toutefois, un de leurs principaux inconvénients réside dans le fait qu'ils éliminent tous les phénomènes réflexes intervenant au niveau des bronches et ceux liés à l'état de la muqueuse des voies aériennes.

In vivo, la méthode la plus fréquemment utilisée au laboratoire est celle de Konzett et Rössler (1940) et les variantes qui en dérivent (Halpern, 1942, Collier et coll., 1960, Rosenthale, 1968). Toutes mesurent chez l'animal anesthésié et ventilé artificiellement, soit les variations de volume d'air insufflé sous pression constante, soit les variations de pression exercées lors d'une insufflation de type sinusoidal d'un volume d'air invariable. A une telle insufflation des poumons s'opposent en fait des résistances très différentes et de deux ordres :

- les tensions élastiques auxquelles sont soumises les structures pulmonaires et qui conditionnent la compliance pulmonaire,
- les résistances dynamiques, suscitées par l'écoulement du courant gazeux dans les voies aériennes et par les frottements des structures tissulaires en déplacement. De ce fait, dans la méthode de Konzett et Rössler, une modification de l'amplitude des variations de la pression ou du volume de l'air insufflé peut résulter aussi bien d'une variation de la compliance pulmonaire que des résistances dynamiques. La méthode proposée par Bhattacharya et Delaunois (1955) pour l'étude *in vitro* de la réactivité du poumon ne réalise, elle aussi, qu'une exploration globale de ces deux types de résistances.

Il est donc nécessaire de disposer de techniques plus précises, permettant de mesurer indépendamment chacun de ces deux paramètres. Les méthodes proposées par Amdur et Mead (1958), Petit (1958), Crossfill et Widdicombe (1961), Diamond (1967), Klide et Aviado (1967) et Lulling et coll. (1967), permettent le calcul des compliances et résistances pulmonaires à partir des valeurs du débit aérien, du volume courant et de la pression transpulmonaire.

Notre travail s'inscrit précisément dans le cadre de l'étude de ces paramètres - compliances et résistances pulmonaires - et de l'application de leurs mesures à la pharmacologie. Il a été réalisé chez le Chien et le Cobaye en raison de la grande sensibilité présentée par le système bronchopulmonaire de chacune de ces deux espèces (Hawkins et Schild, 1951, Widdicombe, 1963, Herxheimer, 1967).

Dans la première partie de notre travail nous nous sommes attaché à préciser différents aspects méthodologiques de la mesure des compliances et résistances pulmonaires.

- La détermination de ces deux paramètres chez le Chien ayant déjà été décrite par quelques auteurs (Petit 1958, Colgan 1964, Diamond 1967, Klide et Aviado 1967), nous nous sommes limité à préciser certains points de méthodologie et à apporter une contribution à d'autres encore discutés. Nous avons aussi étudié différents aspects de la méthodologie propres à la pharmacologie, notamment ceux concernant l'emploi des anesthésiques.

- Par contre, dans le cas du Cobaye, les méthodes décrites étant rares, ou relativement difficiles à mettre en oeuvre (Amdur et Mead 1958), nous proposons et décrivons une méthode originale de détermination des compliances et résistances pulmonaires chez cet animal.

Puis, nous avons étalonné notre modèle expérimental en étudiant les effets exercés sur la mécanique ventilatoire par plusieurs agents bronchomoteurs classiques, notamment l'histamine, l'acétylcholine et l'isoprénaline. Ceci nous a conduit à préciser les différents mécanismes impliqués dans l'action de ces substances sur la compliances et la résistance pulmonaires.

Dans la deuxième partie de notre travail, nous avons mis à profit notre modèle expérimental pour entreprendre, dans le cadre général d'un travail du laboratoire sur les inhibiteurs β -adrénergiques, l'étude des effets de ces derniers sur la mécanique ventilatoire. L'action propre exercée par ces substances au niveau bronchopulmonaire, l'antagonisme qu'elles exercent vis-à-vis des effets de l'isoprénaline et les problèmes soulevés par certaines des associations médicamenteuses dont elles peuvent faire l'objet nous ont permis de tirer un certain nombre d'enseignements sur le plan théorique et de conclusions sur le plan thérapeutique.

1ère Partie

RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I

LA COMPLIANCE PULMONAIRE

I - DEFINITION.

Au cours du cycle ventilatoire, le mouvement des muscles respiratoires (diaphragme et muscles intercostaux) augmente le volume de la cage thoracique et, par suite de l'adhérence des deux plèvres pariétales et viscérales, celui des poumons. Mais ceux-ci s'opposent à cette distension ; ils tendent en effet à se rétracter, et cela d'autant plus qu'ils sont plus étirés. Ce mouvement de recul, qui rend la pression intrathoracique davantage infra-athmosphérique, caractérise l'élasticité du poumon, c'est-à-dire l'aptitude de celui-ci à reprendre ses dimensions de repos, après qu'il ait été déformé. L'augmentation de volume pulmonaire est proportionnelle à la force mise en jeu par les muscles respiratoires, ou à la pression intrathoracique qui les sollicite, tout comme l'allongement d'un ressort est proportionnel à la force qui lui est appliquée, conformément à la loi de Hookes. Le coefficient de proportionnalité établi par le rapport de la force ou de la pression appliquée au volume des poumons caractérise l'élastance pulmonaire. Cette dernière se définit comme étant la variation de pression intrathoracique correspondant à une variation de volume pulmonaire égale à un litre. Elle est d'autant plus grande que les structures pulmonaires sont plus rigides.

Actuellement, on utilise plus couramment la notion de compliance pulmonaire (C.P.), paramètre inverse de l'élastance et qui correspond à la facilité avec laquelle les poumons se laissent distendre : cette compliance pulmonaire représente la variation de volume correspondant à une variation de pression intrapleurale égale à 1 cm d'eau, lorsque le mouvement respiratoire est arrêté. Elle se définit donc par le rapport

$$C.P. = \frac{\Delta V}{\Delta P}$$

et s'exprime en l/cm d'eau, ou plus commodément en ml/cm

d'eau pour les petites espèces animales.

Les valeurs de la compliance pulmonaire sont liées à la position ventilatoire. Lorsqu'on détermine la relation pression-volume d'un poumon pour l'ensemble de la capacité vitale, on obtient une courbe, d'allure sigmoïde (figure 1). La pente de la tangente à chacun des points de cette courbe représente la compliance pulmonaire pour la position ventilatoire correspondante. Dans le cas d'un poumon normal, la relation est linéaire pour la majeure partie de la capacité vitale (entre 20 et 80 p.cent), c'est-à-dire que la C.P. est constante. Par contre, en deçà de 20 p.cent et au delà de 80 p.cent de la capacité vitale, la compliance pulmonaire diminue de manière importante (Frank et coll., 1956, Wohl et coll., 1968). Néanmoins, pour les valeurs en deçà de 20 p.cent de la capacité vitale, la diminution de C.P. n'est peut-être qu'apparente, certains auteurs l'attribuant à un artefact méthodologique (Knowles et coll., 1959, Milic Emili et coll., 1964). Dans certains cas d'atteinte pathologique du parenchyme pulmonaire (fibrose pulmonaire, emphysème), la compliance varie tout au long de la capacité vitale.

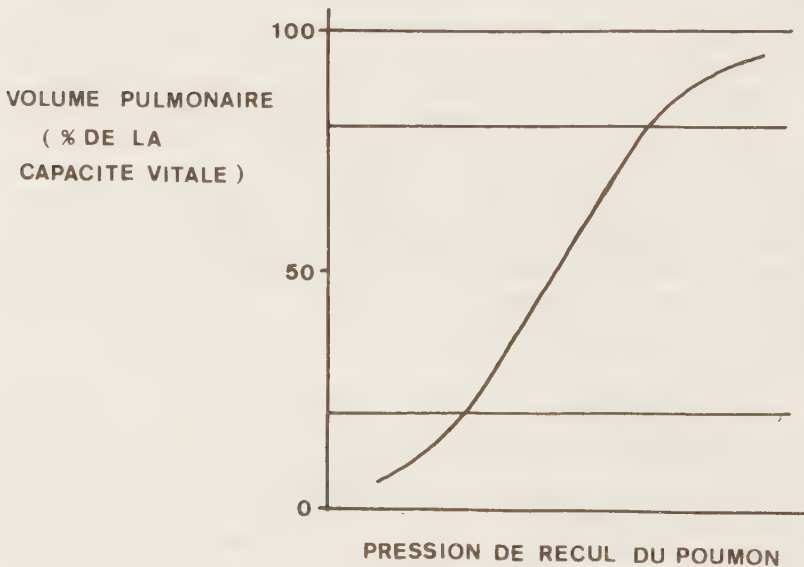


Figure 1 : Courbe schématique de la relation pression-volume du poumon. La tangente à cette courbe représente la compliance pulmonaire.

II - PRINCIPE DE LA MESURE DE LA COMPLIANCE PULMONAIRE.

Les variations respiratoires de la pression intrathoracique ($\Delta P_{\text{thor.}}$) représentent la somme

- des variations de pression dues aux forces élastiques pulmonaires (ΔP_{el}), et
- des variations de pressions dues aux forces qui s'opposent au mouvement (ΔP_{dyn}), à savoir les résistances dynamiques.

$$\text{Donc, } \Delta P_{\text{thor}} = \Delta P_{\text{el}} + \Delta P_{\text{dyn.}}$$

La mesure de la compliance pulmonaire doit se faire dans des conditions statiques, c'est-à-dire lorsque la pression intrathoracique n'est sollicitée que par la seule action des forces élastiques pulmonaires, celles mises en jeu par les mouvements respiratoires étant nulles. Dans ce cas,

$$\begin{aligned} \Delta P_{\text{dyn}} &= 0, \text{ et} \\ \Delta P_{\text{thor}} &= \Delta P_{\text{el}}. \end{aligned}$$

En théorie, une telle mesure ne peut se faire que chez un animal anesthésié, dont le thorax est ouvert et la trachée intubée. Il suffit alors de pousser un volume connu d'air dans les poumons et de mesurer la pression statique de recul pulmonaire. On répète l'opération pour plusieurs volumes et on trace la droite représentant les modifications de pression en fonction des variations de volume. La pente de la droite ainsi obtenue exprime la compliance pulmonaire.

En pratique, on opère chez l'Homme ou chez l'animal anesthésié respirant spontanément. On utilise alors une méthode dynamique, qui permet de mesurer la compliance sans interruption de l'activité ventilatoire cyclique. On détermine alors les variations de volume courant et de pression lorsque le débit aérien s'annule (Neegard et Wirz, 1927). La compliance, ainsi obtenue, est souvent appelée compliance dynamique, ce qui constitue un non sens, puisque la compliance représente un phénomène statique. Il faut de préférence utiliser les termes de compliance "effective" (Otis et coll., 1956) ou "continue" (Petit, 1964).

Les mesures ainsi réalisées correspondent à la compliance globale du parenchyme pulmonaire considéré comme un tout, par opposition à la compliance réelle, qui est constituée par la somme des compliances de chacun des espaces alvéolaires. Cette compliance globale est aussi appelée "compliance apparente" (Petit, 1966). Elle est égale à la somme des compliances des divers espaces alvéolaires, si le poumon est sain, c'est-à-dire si les

constantes de temps* de chacun de ses éléments mécaniques** sont égales.

III - COMPOSANTES DE L'ELASTICITE PULMONAIRE.

Deux composantes conditionnent principalement les forces de rétraction du poumon ; ce sont :

- les structures élastiques tissulaires,
- le surfactant pulmonaire, dont nous parlerons plus loin.

Le volume sanguin pulmonaire ne semble jouer qu'un rôle secondaire. Quant aux autres facteurs susceptibles d'intervenir dans l'élasticité pulmonaire (c'est le cas par exemple du mucus bronchique), leur rôle est encore inconnu.

A. Structures élastiques tissulaires :

Ces structures sont constituées par les fibres élastiques du tissu conjonctif et les fibres collagènes. Elles jouent un rôle important dans le comportement élastique pulmonaire. C'est ainsi que l'on observe une disparition presque complète des forces de rétraction des poumons lorsque ces derniers sont traités par l'élastase, tandis que les diagrammes pression/volume sont établis en milieu liquide (Pierce et coll., 1961). Les fibres collagènes sont plus rigides que les fibres élastiques (Setnikar et Meschia, 1952) et cette différence pourrait expliquer que la compliance pulmonaire décroît pour les volumes situés dans la partie haute de la courbe de la figure 1 (Jacquemin et Varenne, 1968).

Quant aux cellules des tissus (cellules alvéolaires, macrophages, cellules des tissus conjonctifs), elles jouent un rôle peu important dans le comportement élastique du poumon de l'adulte, mais, peut-être leur rôle est-il plus important lors des premiers mouvements respiratoires (Radford, 1964, Agostini et coll.; 1959).

B. Surfactant pulmonaire :

La mise en évidence des propriétés tensioactives particulières du film liquidien qui revêt la surface alvéolaire remonte aux expériences de Von Neergard. Ce

* Rapport de la résistance dynamique d'un conduit respiratoire à la résistance élastique de l'espace alvéolaire correspondant. (Petit, 1966).

** Somme d'un espace alvéolaire pourvu d'une résistance élastique et d'un conduit respiratoire pourvu d'une résistance dynamique, sans préjuger de la nature des structures anatomiques qui le constitue. (Petit, 1966).

dernier, en 1929, montra que la courbe pression-volume, autrement dit la compliance, d'un poumon isolé était très différente selon que l'on faisait pénétrer dans les cavités aériennes de l'air, comme c'est le cas à l'état physiologique, ou du soluté isotonique de chlorure de sodium. Dans ce dernier cas, la compliance était plus élevée. Etant donné qu'il n'interfère pas avec les fibres élastiques, le liquide introduit dans le poumon agit en supprimant l'action du film liquidien situé à l'interface gaz-surface alvéolaire.

A l'état physiologique, ce film, qui a environ $0,2 \mu$ d'épaisseur, apporte à chaque alvéole pulmonaire, par les phénomènes de tension superficielle qu'il exerce, une force de rétraction qui s'ajoute à celle des fibres élastiques et qui est au moins aussi importante que cette dernière. Les propriétés de ce film sont dues à une phospholipoprotéine dont la composante essentielle est une lécithine dipalmitique (Kuenzig et coll., 1965, Naimak, 1966).

Le surfactant joue un rôle physiologique considérable du fait de ses deux propriétés fondamentales.

- D'une part, il abaisse la tension superficielle du film endo-alvéolaire de 70 à 5 à 45 dynes/cm. Cette tension est faible par rapport à celle de l'eau ou des autres liquides biologiques et diminue la tendance à la rétraction alvéolaire. Par suite, le travail ventilatoire ainsi que la transsudation vers les alvéoles sont également réduits (Cléments, 1957, Pattle, 1962).

- D'autre part, il adapte la tension superficielle au degré d'étirement. Cette tension tend vers zéro du fait de la compression et atteint environ 45 dynes/cm du fait de l'étirement. En outre, le point figuratif de la tension superficielle en fonction de la surface d'étirement décrit une courbe fermée (cycle d'hystéresis) (Cléments et coll., 1958). Ainsi, par cette propriété le surfactant assure la régulation de la pression de collapsus des alvéoles, la réduisant au niveau des petits et l'accroissant au niveau des grands. Il évite ainsi qu'au cours du cycle respiratoire, les premiers ne se vident dans les seconds, ce qui se produirait en son absence, car certains alvéoles ont alors un rayon 3 à 4 fois supérieur à celui d'autres.

Le métabolisme du surfactant est encore mal connu. Il semble sécrété, au niveau des grandes cellules alvéolaires (pneumocytes), par les "figures myéliniques" (MacKlin, 1954). Ces dernières sont des corps d'inclusion ayant une taille et un aspect voisins de ceux des mitochondries. Cependant, le problème est posé de savoir si ces figures sont les précurseurs du surfactant ou, au

contraire, des zones de résorption où le surfactant, phagocyte par les grandes cellules alvéolaires, viendrait en quelque sorte "mourir" (Pariente, 1969). Ce métabolisme dépendrait des conditions aérobies et expliquerait la sensibilité du surfactant à l'oxygène normobare ou hyperbare (Jacquemin et Varenne, 1968). Il n'existe malheureusement pas encore d'étude, tant physiologique (rôle du SNA) que pharmacologiques, sur le métabolisme du surfactant, notamment sur sa sécrétion et sa disparition.

Enfin, les propriétés du surfactant peuvent être modifiées par suite de l'apparition d'un oedème pulmonaire. Dans ce dernier cas, on observe une inactivation partielle du surfactant du fait

- de sa dilution dans le filtrat plasmatique,
- de l'action inhibitrice du fibrinogène,
- du décollement mécanique, puisque le surfactant, repoussé par le fluide oedémateux, est rejeté à l'extérieur.

Il en résulte une augmentation de la tension superficielle alvéolaire et par suite, un accroissement des forces de rétraction du poumon, donc une diminution de la compliance (Duroux et coll., 1970). Chez le Cobaye, on observe après bivagotomie une augmentation de la tension superficielle des extraits de poumon, et une diminution de la compliance accompagnée d'atélectasie et d'oedème (Pattle, 1962, Cléments, 1962).

C. Volume sanguin intrathoracique :

Les variations du volume sanguin pulmonaire sont susceptibles de modifier la compliance pulmonaire selon deux modalités.

1) L'augmentation du volume sanguin pulmonaire s'accompagne d'une turgescence du lit vasculaire des poumons, ainsi que d'une tendance à la rigidité de ces organes, entraînant une diminution de leur compliance (Mount, 1956, Attinger, 1960) ; cette réduction reste néanmoins limitée (dans les limites de 20 p.cent) même lorsque les variations de la pression vasculaire pulmonaire, ou de la pression auriculaire gauche sont importantes. De plus, cet effet est immédiatement réversible lorsque les pressions reviennent à leurs valeurs initiales (Cook et coll., 1959, Borst, 1957, Hugues et coll., 1958, Frank et coll., 1959). Cette diminution de la compliance serait essentiellement liée aux variations de l'espace aérien intrathoracique (diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle), qui sont inverses de celles de l'espace sanguin.

2) Lorsque la surcharge de la circulation pulmonaire se prolonge, la diminution de compliance observée peut

être beaucoup plus importante. Ceci semble dû à l'oedème pulmonaire et aux phénomènes hémorragiques qui se développent dans ces conditions (Radford, 1964).

IV - FACTEURS SUSCEPTIBLES DE MODIFIER LA COMPLIANCE PULMONAIRE.

A. Musculature lisse et fréquence respiratoire :

Après qu'on ait longtemps considéré la musculature lisse comme un élément de l'élasticité pulmonaire (Reissessen, 1927), cette opinion n'est plus admise aujourd'hui puisque, par exemple, l'acétylcholine ne modifie pas la courbe pression-volume du poumon isolé (Radford et Lefcoe, 1955).

Néanmoins, certaines substances contracturantes des fibres lisses diminuent la compliance pulmonaire déterminée dans des conditions dynamiques, mais en fait, il s'agit d'une action indirecte. En effet, l'accroissement de la résistance des voies aériennes, notamment au niveau des bronchioles terminales et des conduits alvéolaires n'est pas nécessairement égale dans tous ces conduits. Si elle est très importante pour certains d'entre eux, les espaces alvéolaires dont les conduits restent plus perméables reçoivent un volume d'air plus grand pendant l'unité de temps considéré et sont soumis à des tensions accrues : la résistance élastique de l'ensemble du parenchyme pulmonaire paraît alors accrue et on assiste à une réduction de la compliance (Mead et coll., 1955, Petit, 1966).

Cette diminution de la compliance, due aux modifications non uniformes de la perméabilité bronchique, se trouve liée à la fréquence respiratoire. Si la durée de chaque phase du cycle respiratoire est grande (fréquence petite), ce phénomène est atténué car chaque espace alvéolaire a le temps de recevoir la quantité de volume respiratoire que lui permet sa propre compliance. Par contre, lorsque la fréquence respiratoire est élevée, la résistance élastique pulmonaire augmente de manière importante. Cette augmentation est d'autant plus marquée que la fréquence respiratoire est accrue puisque cette dernière détermine la durée des variations élémentaires de volume (Petit, 1966).

Par contre, lorsque la fonction ventilatoire est normale, c'est-à-dire lorsque le poumon peut être assimilé à un modèle monoalvéolaire (les constantes de temps des différents éléments mécaniques étant égales), la valeur de la compliance pulmonaire, mesurée dans des conditions dynamiques, ne varie pas de manière appréciable sous l'influence de la fréquence respiratoire (Petit et coll., 1962).

B. Etat ventilatoire antérieur :

Les modifications de l'état ventilatoire peuvent entraîner ultérieurement des variations de résistance élastique des poumons. C'est ainsi qu'une inspiration forcée provoque, au cours des cycles respiratoires qui la suivent, une augmentation de la compliance pulmonaire. Cet accroissement peut atteindre 20 p.cent chez l'Homme (Ferris et Pollard, 1960), mais serait plus important chez les petits animaux (Radford, 1964) ; il semble lié à des phénomènes de recrutement et de pression critique d'ouverture des alvéoles ou aux propriétés élastiques des tissus (Senterre et Petit, 1960). Après cette augmentation passagère, la compliance revient progressivement à sa valeur initiale, et reste stable pour un volume donné. Inversement, après une expiration forcée, la compliance pulmonaire est diminuée.

C. Position corporelle :

Chez l'Homme, la compliance pulmonaire en décubitus dorsal est plus faible que celle du même sujet assis ou debout (Ferris et coll., 1959, Knowles et coll., 1959). Il semble que cette différence ne soit pas due tant à un artefact de mesure créé par le poids des masses médiastinales au niveau de la sonde oesophagienne (Van de Woestijne et coll., 1969) mais plutôt la conséquence de la diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle résultant du passage de la position debout à la position couchée (Jacquemin et Varenne, 1968).

C H A P I T R E I I

RESISTANCE PULMONAIRE

I - DEFINITIONS.

1. Définition d'une résistance :

La résistance d'un système est caractérisée par la différence de pression, mesurée aux deux extrémités de ce système, nécessaire pour qu'un débit d'un litre par seconde s'y écoule. Pour la calculer, il faut donc rapporter la variation de pression au débit correspondant :

$$R = \frac{\Delta P}{\Delta V} \quad \text{cmH}_2\text{O}/(1/\text{s})$$

La notion de résistance est liée à celle de mouvement, alors que, comme nous l'avons vu, la compliance correspond à un phénomène statique. Par contre, comme dans le cas de la compliance, la résistance est un paramètre calculé et non directement mesuré.

2. Définition de la résistance pulmonaire :

La résistance pulmonaire (R.P.) se définit comme étant le rapport des variations de la pression transpulmonaire (P.T.P.) [différence entre la pression intrathoracique* (P.I.T.) et la pression à l'orifice des voies aériennes, figure 2, entre 2 et 4] au débit aérien correspondant.

$$R.P. = \frac{\Delta P.T.P.}{\Delta \dot{V}} = \frac{\Delta (P.I.T. - P_{\text{bucc}})}{\Delta \dot{V}}$$

— La pression transpulmonaire est à tout instant donné du cycle ventilatoire (figure 3, segment AC) la somme de deux termes :

- la pression nécessaire pour équilibrer les forces

* La pression intrathoracique peut être déterminée, comme nous le verrons, par la mesure des pressions intrapleurale ou oesophagienne.

- PRESSIONS
- 1 PERITHORACIQUE
 - 2 INTRATHORACIQUE
 - 3 ALVEOLAIRE
 - 4 BUCCALE

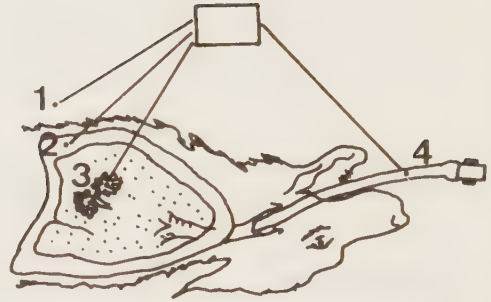


Figure 2 : Définitions des pressions thoraco-pulmonaires.

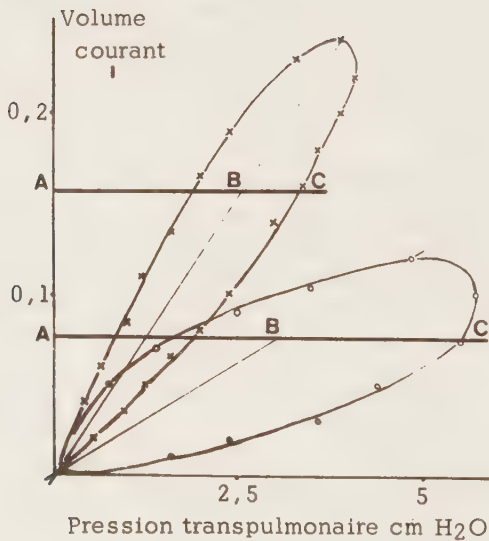


Figure 3 : Relation Pression-volume pour un cycle respiratoire. Pour chaque instant du cycle, la P.T.P. est la somme des deux termes P_{el} + P_{dyn} .

élastiques mises en jeu par le poumon à ce moment (P. élastique) (figure 3, segment AB).

- la pression nécessaire pour permettre le passage du courant gazeux dans les voies aériennes et le déplacement des structures pulmonaires (P. dynamique) (figure 3, segment BC).

$$P.T.P. = P_{el} + P_{dyn}$$

— Cette définition de la pression transpulmonaire appelle les remarques suivantes :

a) Pour connaître ce qui revient aux seules résistances dynamiques (figure 3, segment BC), il est nécessaire de soustraire de la variation totale de pression transpulmonaire (AC) la fraction de cette pression due au jeu des forces élastiques (AB).

b) La pression dynamique ainsi déterminée (BC) comprend elle-même deux composantes, l'une aérienne et l'autre tissulaire.

- La composante aérienne est la différence entre la pression alvéolaire et la pression à l'orifice des voies aériennes (figure 2, différence 4 - 3). Elle est développée pour vaincre l'écoulement des molécules gazeuses depuis les alvéoles jusqu'à la bouche (résistance aérienne).

- La composante tissulaire est la différence entre la pression qui règne entre les alvéoles et la cavité pleurale (figure 2, différence 2 - 3). Elle est destinée à vaincre les résistances liées au déplacement des tissus pulmonaires. Il est généralement admis qu'elle représente environ 20 p.cent de la résistance pulmonaire totale (Marshall, 1956, Comroe, 1967, Widdicombe, 1963).

3. Résistances aérienne et thoracopulmonaires :

Enfin, les valeurs de la résistance des voies aériennes seules (figure 2, entre 3 et 4) ou de l'ensemble des résistances thoracopulmonaires (résistance pulmonaire et résistances liées au déplacement du thorax, du diaphragme et des masses abdominales (figure 2, entre 1 et 4)) sont données par le rapport de la différence de pression existant entre l'orifice des voies aériennes (4) et respectivement, le niveau alvéolaire (3) ou l'espace péri-thoracique (1) au débit correspondant.

II - COMPOSANTES DE LA RESISTANCE DYNAMIQUE PULMONAIRE.

A. Composante aérienne :

1) Régime du courant gazeux et propriétés physiques des gaz respirés :

Lorsque le régime d'un courant gazeux est de type laminaire, la chute de pression le long du conduit aérien

est, selon la loi de Poiseuille, proportionnelle au débit et à la viscosité du gaz :

$$\Delta P = \frac{\dot{V} 8 \eta l}{\pi r^4}$$

où ΔP représente la chute de pression,
 $\dot{V}$ représente le débit,
 l représente la longueur du conduit,
 η représente la viscosité.

En régime turbulent au contraire, la chute de pression est proportionnelle au débit élevé à la puissance de 1,75, à la viscosité élevée à la puissance 0,25 et à la densité élevée à la puissance 0,75 (équation de Blasius). Ainsi, les résistances offertes au passage de l'air dépendent du régime du courant gazeux.

Au niveau des bronches périphériques de petit diamètre dont la longueur est suffisante et dont le nombre de Reynolds* est très inférieur à 2000, il semble qu'existe un régime d'écoulement de type laminaire.

Par contre, les segments bronchiques appartenant aux premières générations, et donc plus proximaux, sont caractérisés par un nombre de Reynolds assez élevé et une longueur le plus souvent trop courte pour qu'un régime laminaire puisse s'établir. De plus, il se forme des tourbillons au niveau des divers embranchements quel que soit le débit, ce qui perturbe l'établissement d'un régime laminaire (Jaeger, 1968).

Enfin, les deux équations, de Poiseuille et de Blasius, montrent que les résistances aériennes dépendent des propriétés physiques du gaz respiré, notamment de sa viscosité qui influence les frottements en régime laminaire, et de sa densité qui conditionne les dissipations d'énergie cinétique par turbulence. La respiration d'un mélange dans lequel l'azote est remplacé par l'hélium, dont la densité n'est que 14,4 p.cent de celle de l'azote,

* Nombre de Reynolds $Re = Dvp/\eta$; dans cette équation :

D = diamètre du conduit,
 v = vitesse d'écoulement,
 ρ = densité du fluide,
 η = viscosité du fluide.

Le nombre de Reynolds n'a pas de dimensions ; en général, lorsqu'il est bas (inférieur à 2000), le courant a un caractère visqueux (ou laminaire) ; au contraire, lorsqu'il est élevé (supérieur à 2000), les forces cinétiques, représentées par le dénominateur, prédominent et favorisent la formation de turbulence.

s'accompagnerait d'une diminution de la résistance aérienne.

2) Dimensions des conduits respiratoires :

Le calibre des voies aériennes intervient d'une façon prépondérante dans le déterminisme des résistances aériennes. Si l'on applique aux voies aériennes la loi de Poiseuille en imposant une valeur constante à tous ces paramètres, exception faite au rayon, on obtient une relation de type $P = K/r^4$. La pression dynamique est donc inversement proportionnelle à la puissance quatrième du rayon du conduit considéré, ce qui signifie que lorsque ce dernier est réduit de moitié, la résistance est multipliée par 16.

Le diamètre des conduits aériens, tout au long de l'arbre trachéobronchique, est fonction de la présence et de l'état des divers éléments anatomiques : cartilage et fibres élastiques, qui donnent aux parois leur rigidité, d'une part, muqueuse et fibres musculaires lisses qui influencent plus directement le calibre des conduits, d'autre part.

Le cartilage entoure les voies aériennes extralobulaires, c'est-à-dire la trachée et les bronches (dont le diamètre est supérieur à 1,5 mm). Au niveau de la trachée, il est disposé en anneaux incomplets, ouverts en arrière, tandis que dans les bronches, il forme des plaques discontinues et disparaît au niveau des bronchioles. Associé aux fibres élastiques, il donne aux voies aériennes leur rigidité. Cet ensemble ne semble pas susceptible d'être l'objet de modifications pharmacologiques, mais au cours de certains processus pathologiques (emphysème notamment), sa déficience est à l'origine d'une augmentation des résistances dynamiques lors de l'expiration (Comroe, 1967).

C'est surtout l'état de la muqueuse et de la musculature lisse qu'elle contient qui joue un rôle important en physiopathologie.

a) La musculature lisse :

La musculature lisse, qui limite vers l'extérieur la muqueuse, s'étend tout au long des voies aériennes. Au niveau de la trachée, elle ferme transversalement l'arc cartilagineux sur lequel elle s'insère et constitue le muscle trachéal ; au niveau des bronches, où elle se trouve en spirale, comme à celui des bronchioles et des conduits alvéolaires, où elle est disposée de manière continue, circulaire et longitudinale, cette couche musculaire lisse constitue la musculature de Reissessen. En regard des voies aériennes plus proximales, les bronchioles et les conduits alvéolaires sont beaucoup plus riches

en muscle lisse, par rapport au diamètre de leur lumière. La contracture de ce muscle lisse peut provoquer une obstruction presque complète de ces voies. Quant aux parois alvéolaires, elles ne contiennent pas de muscle lisse, mais les ouvertures qui mènent des conduits alvéolaires aux alvéoles sont entourées de fibres musculaires disposées comme un sphincter. Leur contraction tire sur les conduits alvéolaires, aplatit les alvéoles et chasse l'air des poumons en réduisant le volume et la compliance pulmonaires sans diminuer l'espace mort anatomique (Nadel et coll., 1964). L'histamine exerce une action contracturante marquée sur ces sphincters (Comroe, 1967).

Les fibres musculaires lisses sont principalement soumises à un tonus d'origine parasympathique vagale de nature bronchoconstrictrice. La section des vagues ou l'administration d'atropine s'accompagne d'une diminution de la résistance pulmonaire, d'une augmentation du diamètre des voies aériennes et de l'espace mort anatomique (Widdicombe, 1963).

La musculature lisse est également soumise, mais à un degré moindre, à l'action bronchodilatatrice du système sympathique. La stimulation du ganglion stellaire ou de l'anse de Vieussens se traduit en effet par une bronchodilatation (Widdicombe, 1963). Cependant, dans de très nombreuses espèces animales (Cobaye, Chien, Homme), les deux types de récepteurs adrénergiques, α et β définis par Ahlquist (1948), coexistent au niveau de la musculature lisse des voies aériennes et sont de nature antagoniste (Castro de la Mata et coll., 1962, Nagasaka et coll., 1964, Harichaux et coll., 1964, Takagi et coll., 1967, Everitt et Cairncross, 1969, Chahl et O'Donnell, 1969, Pearson et Johnson, 1970). Toutefois, les récepteurs β -adrénergiques, responsables d'un relâchement des fibres lisses, y apparaissent considérablement plus nombreux (Aviado, 1970).

b) Autres structures de la muqueuse :

L'état des autres structures de la muqueuse (épithélium cilié et chorion) intervient aussi dans l'établissement du diamètre de la lumière des voies aériennes.

Le chorion est constitué de fibres collagènes et de fibres élastiques, mais il contient aussi des vaisseaux lymphatiques et sanguins, nombreux au niveau des bronches et des bronchioles d'un diamètre supérieur à 0,5 mm (18e ordre).

Ces vaisseaux sont irrigués par la circulation systémique et possèdent aussi les deux types de récepteurs adrénergiques α et β dont les stimulations engendrent des effets opposés. Mais contrairement aux muscles de Reis-

sessen, les récepteurs α , responsables d'une vasoconstriction, sont plus nombreux que les récepteurs β à ce niveau (Aviado, 1970).

Ainsi, il apparaît que les voies aériennes peuvent être obstruées tant par une constriction de la musculature lisse des voies aériennes que par une congestion ou une inflammation de leur muqueuse. Elles peuvent l'être également par suite d'une oblitération de la lumière par du mucus, du liquide d'oedème ou des corps étrangers. Au contraire, les voies aériennes pourront être dilatées par suite d'un relâchement de la musculature lisse ou d'une rétraction de la muqueuse.

3) Résistances dynamiques et position ventilatoire :

Chez l'individu normal, la grandeur des résistances dynamiques est liée à la position ventilatoire. En effet, le calibre des voies aériennes est fonction non seulement du diamètre de repos des structures anatomiques, de leur rigidité, de la tension de leur musculature et de l'état de leur muqueuse, mais aussi de la pression transmurale qui se manifeste au niveau de leurs parois, qui sont déformables.

En l'absence de courant gazeux, la pression endobronchique est égale à la pression ambiante. La pression extrabronchique est égale à la pression intrathoracique qui est normalement négative par rapport à la pression ambiante : la pression transmurale distend donc l'arbre bronchique. La pression intrathoracique devient de plus en plus négative au fur et à mesure que la position ventilatoire s'élève, car la tension élastique des poumons augmente. La pression transmurale sollicite donc davantage l'arbre bronchique, ce qui entraîne une augmentation de son calibre et une diminution de ses résistances dynamiques (Petit, 1964).

L'influence de la position ventilatoire sur les résistances aériennes reste cependant mal précisée.

B. Composante tissulaire :

La résistance tissulaire représente, comme nous l'avons vu, 20 p.cent de la résistance pulmonaire. Elle ne semble susceptible d'aucune modification pharmacologique, mais se trouve accrue chez l'Homme au cours de certains processus pathologiques (sarcoïdose et fibrose pulmonaires, carcinose diffuse, asthme, cyphoscoliose) mais elle est rarement augmentée au point d'être importante ou limitative (Comroe, 1967).

III - MODIFICATIONS REFLEXES DU TONUS DE LA MUSCULATURE LISSE.

L'état de contraction de la musculature lisse peut

être modifiée par différents réflexes, essentiellement à support vagal.

a) Les modifications de la pression artérielle systémique engendrent des variations de la bronchomotricité. Ainsi, une hypertension, ou une augmentation expérimentale de la pression de perfusion des sinus carotidiens entraîne une bronchodilatation (Nadel et Widdicombe, 1962, Comroe, 1967). Par contre, une hypotension systémique tend à engendrer une bronchoconstriction qu'on peut abolir par bivotomie (Lewin et coll., 1960). Il est intéressant de remarquer que la réponse du système parasympathique aux variations tensionnelles est différente selon qu'il s'agit des bronches ou du coeur.

b) Des modifications des pressions partielles du gaz carbonique et de l'oxygène plasmatique engendrent également des variations de la bronchomotricité. Une hypercapnie, par l'intermédiaire des récepteurs bulbaires, ou une hypoxémie, par stimulation des chémorécepteurs périphériques, entraîne une augmentation des résistances aériennes, qui peut être supprimée par bivotomie ou prévenue par un prétraitement par l'atropine (Peters, 1955, Nadel et Widdicombe, 1962). Toutefois, certains auteurs attribuent également à une bronchorrhée parasite cet accroissement de la résistance pulmonaire, lorsque l'hypercapnie se prolonge (Sadoul et coll., 1963).

Par contre, l'élévation du taux d'oxygène dans l'air inspiré paraît dépourvue d'effet sur les propriétés mécaniques du poumon, compte tenu de l'augmentation des résistances aériennes qu'implique la viscosité de l'oxygène (de 8 p.cent supérieure à celle de l'air) (Milic-Emili et Petit, 1960). Quant à l'alcalose gazeuse, associée à une chute de la Pa CO_2 inférieure à 20 mm de mercure, elle provoque une bronchoconstriction (Pirnay et coll., 1964).

c) L'irritation des voies aériennes engendre aussi une augmentation des résistances aériennes.

d) Enfin, les phénomènes d'embolisation au niveau du poumon font apparaître une bronchoconstriction, en partie due à un réflexe vagal, mais aussi liée à la libération locale d'histamine, de sérotonine et de kinines (Nadel et coll., 1964).

C H A P I T R E I I I

MESURES DE LA COMPLIANCE ET DE LA RESISTANCE PULMONAIRES

CHEZ LE CHIEN ET LE COBAYE

La compliance pulmonaire (C.P.) étant le rapport de la variation de volume pulmonaire à la modification de pression transpulmonaire, et la résistance pulmonaire (R.P.) étant le rapport de la variation de pression au débit correspondant entre deux points donnés de l'arbre trachéobronchique, trois paramètres sont nécessaires à la détermination de la C.P. et de la R.P. Ce sont :

- le débit aérien,
- le volume courant,
- la pression transpulmonaire.

I - DETERMINATION DU DEBIT AERIEN ET DU VOLUME COURANT.

1. Mesure du débit aérien :

a) Considération théoriques :

Le débit aérien se détermine à l'aide d'un pneumotachographe. Le pneumotachographe est un tube dont l'intérieur comporte un ensemble de conduits cylindriques parallèles (pneumotachographe de Fleisch, 1954) ou un écran à mailles (pneumotachographe de Lilly, 1950, pneumotachographe Hewlett Packard A 440). Ces structures donnent au courant aérien qui les traverse un régime d'écoulement laminaire. La différence de pression de part et d'autre des tubules ou de l'écran est alors proportionnel au débit aérien.

Deux problèmes sont liés à l'utilisation du pneumotachographe :

α) la condensation de l'eau à l'intérieur des tubules ou sur l'écran, du fait de la différence de température entre air ambiant et air expiré. Pour éviter ce phénomène, il convient d'amener par chauffage la température du pneu-

motachographe à celle de l'air expiré.

β) la viscosité du gaz. En effet, la perte de charge à l'intérieur du pneumotachographe est proportionnelle non seulement au débit de l'air qui le traverse, mais aussi à sa viscosité. Cette viscosité augmente avec la température, et, comme l'air expiré est plus chaud que l'air inspiré, le débit mesuré par le pneumotachographe diffère, au moins théoriquement, lors d'une inspiration et d'une expiration de même importance. En fait, Barrès et Gauge (1961) ont montré que l'influence de ces changements d'état physique n'a qu'une importance limitée.

b) Détermination pratique :

1. Pour déterminer le débit aérien chez le Chien, le pneumotachographe est simplement placé à l'extrémité de la sonde endotrachéale (figure 4).

2. Par contre, chez le Cobaye, ce paramètre doit être mesuré indirectement. En effet, la détermination réalisée en plaçant le pneumotachographe en série avec la sonde endotrachéale se trouve en défaut pour deux raisons :

α) le pneumotachographe Hewlett Packard A 440 dont nous disposons a un volume intérieur de 7,90 ml. Or le volume courant normal du Cobaye est de l'ordre de 1 à 3 ml. L'espace mort ventilatoire de cet animal se trouve alors démesurément accru et place le Cobaye en hypercapnie.

β) dans un tel système, la condensation de la vapeur d'eau sur les mailles de l'écran du pneumotachographe est importante et conduit à une mesure par excès du débit aérien.

Ainsi, la mesure du débit aérien doit être réalisée indirectement, par pléthysmographie. C'est ainsi que Amdur et Mead (1958) ont proposé de mesurer les variations de pression à l'intérieur d'un pléthysmographe au cours du cycle respiratoire. Les variations de pression sont proportionnelles au volume courant et la dérivée de ce dernier représente le débit aérien.

Dans le présent travail, nous proposons une méthode sensiblement différente : ce sont les variations de débit aérien qui sont mesurées par pléthysmographie. Les mouvements respiratoires du Cobaye, placé à l'intérieur du pléthysmographe, créent un mouvement de va et vient continu d'air au travers des mailles du pneumotachographe, placé sur l'une des parois du pléthysmographe, proportionnel au débit.

2. Mesure du volume courant :

Le volume courant se détermine par intégration

électronique du signal de débit. En pratique, chez le Chien comme chez le Cobaye, l'intégration se fait au moyen d'un tiroir Hewlett Packard 350-5000 B.

II - MESURE DE LA PRESSION TRANSPULMONAIRE.

1. Considérations théoriques :

La pression transpulmonaire représente la différence entre la pression intrathoracique et la pression à l'entrée des voies aériennes (figure 4).

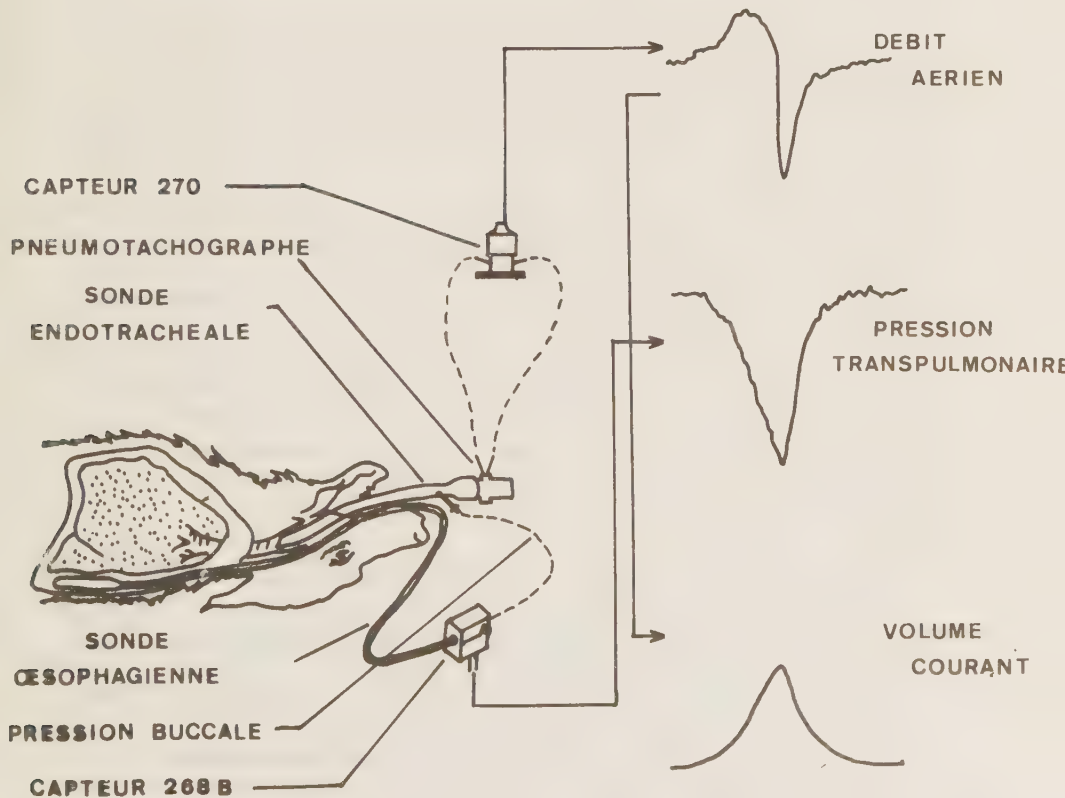


Figure 4 : Schéma représentant les modalités d'obtention des paramètres nécessaires au calcul de la complance et de la résistance pulmonaires chez le Chien.

La valeur de la pression intrathoracique peut être obtenue par la mesure de la pression intrapleurale ou de la pression oesophagienne (Buytendijk, 1949). En effet, l'oesophage se trouve placé entre les poumons et la paroi thoracique et peut être considéré comme un tube mince, qui oppose un faible tonus et une faible résistance à la transmission de la pression intrathoracique.

Mais, en raison des propriétés élastiques de l'oesophage et de l'influence des structures médiastinales et abdominales voisines, les valeurs absolues de la pression intrathoracique ne peuvent jamais être mesurées avec précision par cathétérisme de l'oesophage et seules les variations de la pression transpulmonaire au cours du cycle respiratoire pourront être déterminées avec précision.

2. Détermination pratique :

Chez l'Homme, on utilise exclusivement la mesure des variations de la pression oesophagienne. Par contre, chez le Chien, on peut soit mesurer les variations de pression oesophagienne (Petit et Milic-Emili, 1959, Colgan, 1964, Lülling et coll., 1967) soit celles de la pression intrapleurale (Klide et Aviado, 1967, Diamond, 1967, Familiar et coll., 1967).

On peut se demander si ces approches de la mesure de la pression intrathoracique fournissent des valeurs identiques. Pour Mead et Gaensler (1959) et Van de Woestijne et Naedts (1966), c'est la pression oesophagienne qui est la plus forte. Au contraire, Fry et coll. (1952), Cherniak et coll. (1955) trouvent des valeurs plus élevées pour la pression intrapleurale. Enfin, Mead et Whittenberger (1953), Attinger et coll. (1956), Milic-Emili et Petit (1959) ou de Wohl et coll. (1968) n'observent pas de différences entre les valeurs obtenues par les 2 méthodes.

III - CALCULS DE LA COMPLIANCE ET DE LA RESISTANCE PULMONAIRES

Les compliance et résistance pulmonaires se calculent à partir des données précédemment recueillies. Il existe deux types de méthode de calcul :

1) la méthode électronique : c'est une méthode très rapide mais qui nécessite un appareillage important. Elle consiste à déterminer la compliance et la résistance pulmonaires à partir des boucles P. élastique - débit et P. dynamique - débit (Mead et Whittenberger, 1953, Miller et Simmons, 1960, Klide et Aviado, 1967, Karczewski et Widicombe, 1969 a, b).

2) la méthode graphique (Amdur et Mead, 1958), Colgan, 1964, Diamond, 1967). Cette méthode est celle que nous avons utilisée dans notre travail, en raison de sa simpli-

cité. C'est celle que nous décrirons maintenant.

1. Calcul de la compliance pulmonaire :

La mesure de la compliance pulmonaire sans suspension de l'activité ventilatoire cyclique, c'est-à-dire dans des conditions dynamiques peut se faire, comme nous l'avons vu, en utilisant une propriété du régime alternatif :   chaque inversion de signe, le débit est nul. Dans ces conditions, la pression intrathoracique ne s'oppose qu'aux seules forces élastiques du poumon. Les deux points de pression et de volume correspondant aux deux instants de débit nul appartiennent à la courbe de compliance. Si l'on émet l'hypothèse que cette courbe est une droite, ces deux points suffisent à définir sa pente, donc la compliance pulmonaire.

Pratiquement, pour déterminer la compliance, on opère comme il est indiqué sur la figure 5 A :

- on abaisse deux verticales, l'une à partir du point de débit nul situé juste avant l'inspiration et l'autre à partir du point de débit nul situé à la fin de l'inspiration et avant l'expiration, jusqu'à intersection avec les courbes de pression et de volume. On détermine le rapport de la variation de volume courant (en ml pour le Cobaye, en l pour le Chien)   la variation de pression (en cmH₂O) correspondante. Le quotient représente la compliance pulmonaire

$$C.P. = \frac{\Delta V}{\Delta P}$$

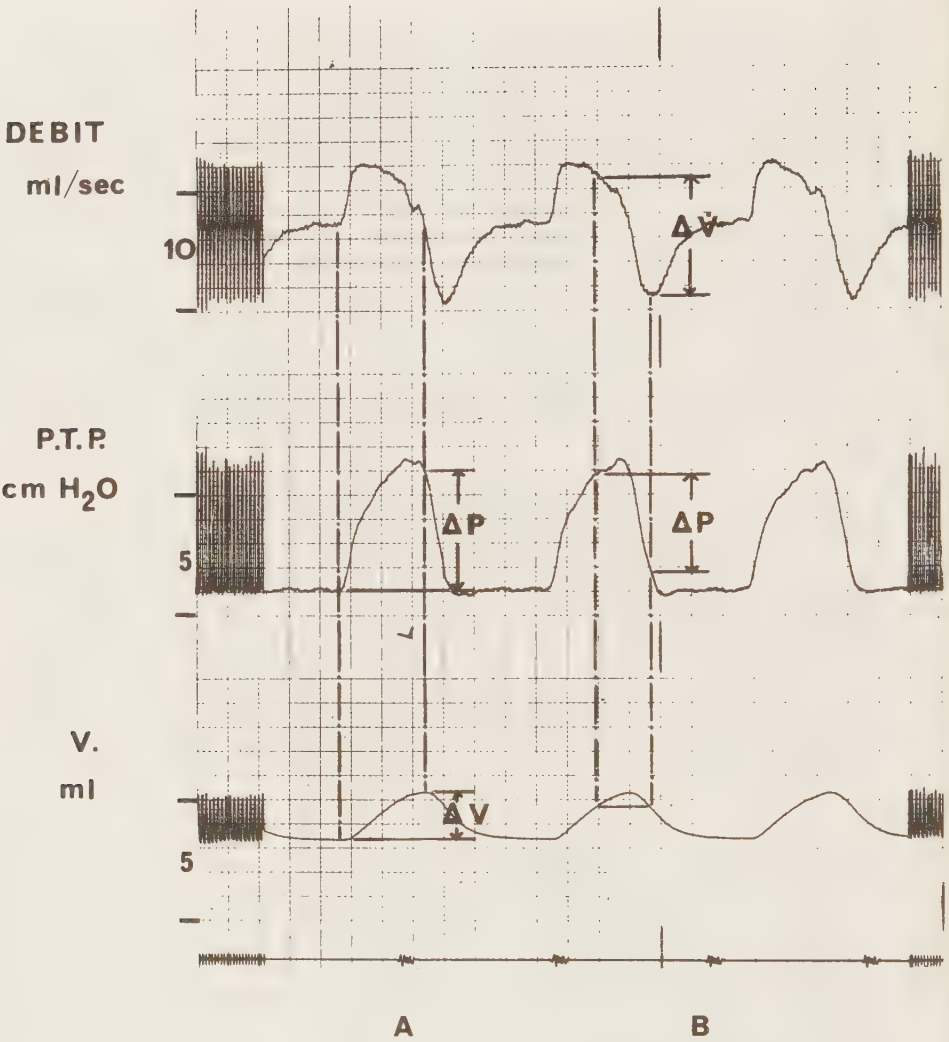
2. Calcul de la résistance pulmonaire :

Pour calculer la résistance pulmonaire, il est nécessaire de soustraire de la variation de pression ce qui revient aux fortes mises en jeu pour lutter contre le recul élastique du poumon. Aussi, on rapporte la variation de pression à la variation de débit correspondante à deux points de même volume, l'un au cours de l'inspiration, l'autre au cours de l'expiration. Pour ces deux points isovolume, les valeurs des forces mises en jeu par l'élasticité pulmonaire, égales en valeur absolue, mais de sens opposés s'annulent ; la variation de pression entre ces deux points est liée aux seules résistances dynamiques.

Pratiquement, pour déterminer la résistance pulmonaire, on op rera comme il est indiqué sur la figure 5 B :

- on trace une verticale à partir du point de débit expiratoire maximal, et on mesure la pression et le volume correspondant. On détermine ensuite la pression et le débit correspondant au même volume courant lors de l'inspiration.

- on détermine alors le rapport de la variation de pression (cmH₂O)   la variation de débit (en l pour le



$$C.P. = \frac{\Delta V}{\Delta P} = \text{ml/cmH}_2\text{O}$$

$$R.P. = \frac{\Delta P}{\Delta V} = \text{cmH}_2\text{O/ml/sec}$$

$$C.P. = \frac{1,9}{5} = 0,38 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$$

$$R.P. = \frac{4}{9,6} = 0,42 \text{ cmH}_2\text{O/ml/sec}$$

Figure 5 : Calculs de la compliance et de la résistance pulmonaires. (L'exemple est donné pour un Cobaye).

Chien, en ml pour le Cobaye). Le quotient représente la résistance pulmonaire

$$R.P. = \frac{\Delta P}{\Delta \dot{V}}$$

3. Remarques :

a) La compliance pulmonaire ainsi mesurée est dite "dynamique", ou "effective" (Otis et coll., 1956, Jacquemin et Varenne, 1968) ou "continue" (Petit, 1964). Comme nous l'avons vu, elle ne représente la valeur vraie de la compliance que dans la mesure où le système mécanique est régi par une équation différentielle de premier ordre, c'est-à-dire que l'on peut représenter le système pulmonaire par un modèle mono-alvéolaire, ou par un modèle multi-alvéolaire dont les constantes de temps sont identiques. De plus, le calcul ci-dessus n'est pas valable pour les volumes courants proches des extrémités de la capacité vitale, puisque la courbe pression-volume s'incurve à ces niveaux (figure 1).

b) Pour ce qui est de la résistance pulmonaire, il convient de noter que les valeurs obtenues concernent l'ensemble des résistances dynamiques, c'est-à-dire la somme :

- des résistances opposées au courant aérien par les voies respiratoires, dites aérophores (bronchioles, bronches, trachée) et
- des résistances opposées par les structures pulmonaires qui se déplacent.

D'autre part, ces valeurs représentent une moyenne des résistances inspiratoire et expiratoire au niveau des points de débit maximal.

Une détermination exacte de la résistance instantanée peut être réalisée à partir des boucles pression-volume. C'est ce qu'illustrent les figures 6 et 7 pour l'action de l'histamine chez le Chien.

Reportées sur un système de coordonnées rectangulaires, les valeurs de la pression transpulmonaire et du volume courant simultanément déterminés permettent la construction des boucles pression-volume : sur ces boucles, les instants de débit nul, notés à partir du pneumotachogramme, sont reliés par une droite. Celle-ci représente la variation de pression d'origine élastique pulmonaire, liée à la seule distension des poumons quand la pression dynamique est nulle ; sa pente représente la compliance pulmonaire (figure 7).

La différence entre la pression transpulmonaire enregistrée à chaque instant du cycle respiratoire et la

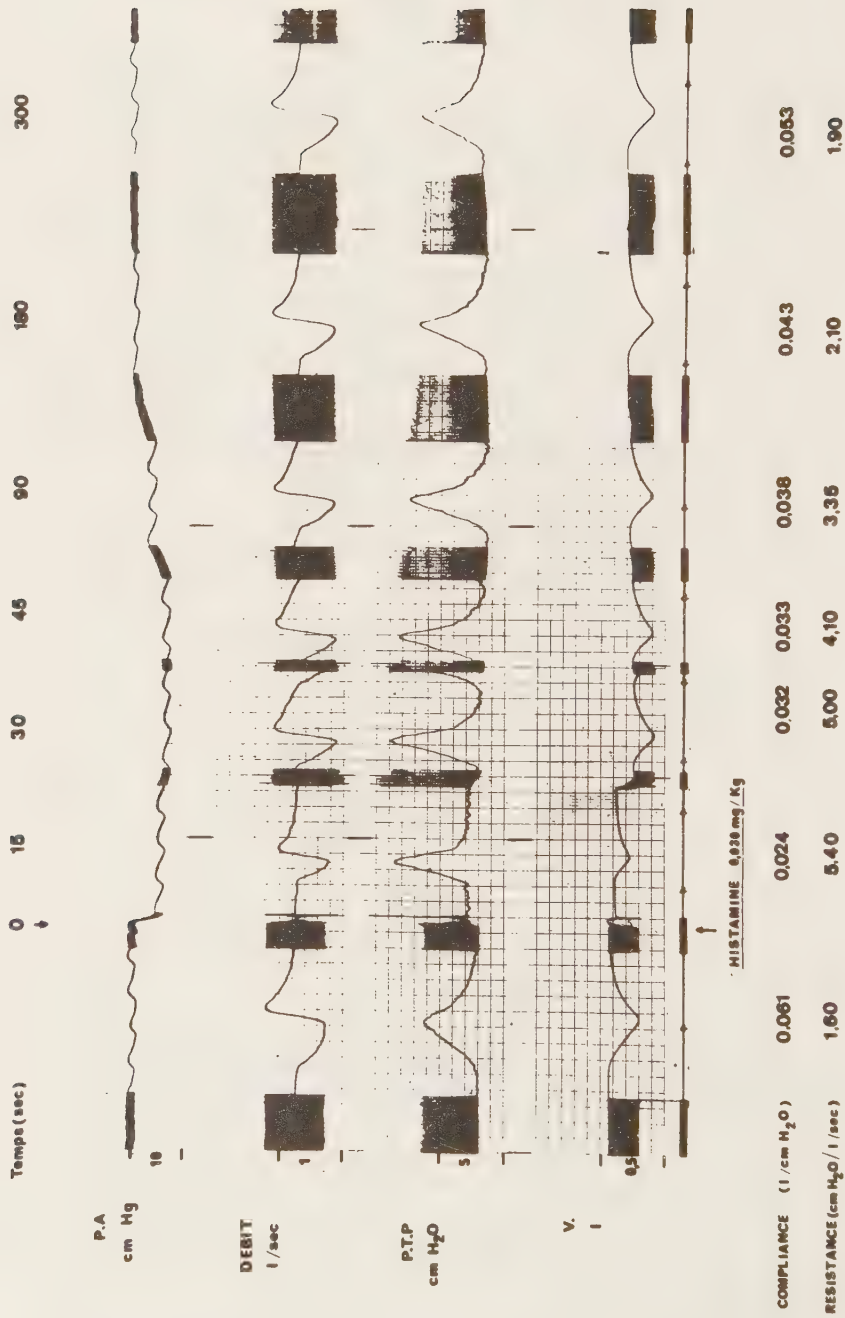


Figure 6 - Action de l'histamine (30 µg/kg) sur les paramètres cardiovasculaires et ventilatoires chez le Chien anesthésié par le Chloralose.

pression élastique correspondante représente la pression dynamique liée au débit simultané. On reporte alors cette composante de la pression en abscisses sur un second système de coordonnées rectangulaires, et, en ordonnée, on porte les débits correspondants. On établit ainsi le diagramme débit-pression dynamique (figure 7).

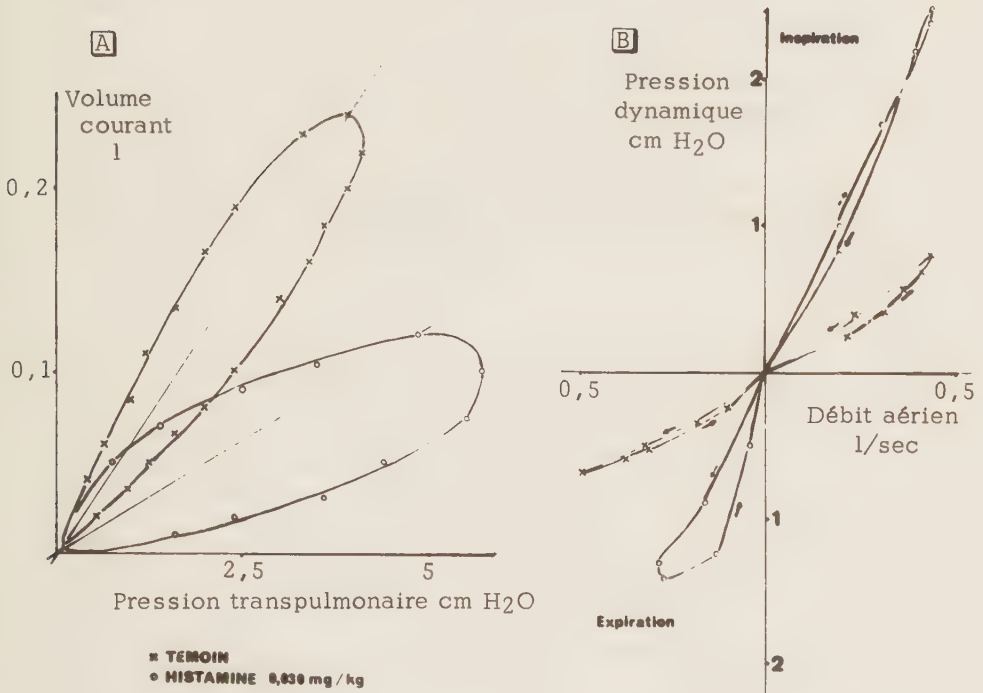


Figure 7 : Relations Pression-volume (A) et Pression dynamique-débit (B) chez le Chien avant et après administration d'Histamine (30 µg/kg).

La résistance dynamique instantanée (pour un point de débit donné) est représenté par la tangente à la courbe ainsi déterminée, au niveau de ce point.

Les résistances moyennes inspiratoire et expiratoire peuvent être calculées : c'est la pente de la droite reliant le point de débit nul au point de débit maximal. Ainsi, dans l'exemple proposé, les valeurs mesurées sont :

1) avant l'injection d'histamine :

Résistance inspiratoire : 1,76 cmH₂O/(l/sec)

Résistance expiratoire : 1,42 " "

Résistance moyenne,

inspiratoire et expiratoire : 1,59 $\text{cmH}_2\text{O}/(1/\text{sec})$

Résistance calculée selon

Amdur et Mead : 1,60 " "

2) après l'injection d'histamine :

Résistance inspiratoire : 5,70 $\text{cmH}_2\text{O}/(1/\text{sec})$

Résistance expiratoire : 4,90 " "

Résistance moyenne,

inspiratoire et expiratoire : 5,30 " "

Résistance calculée selon

Amdur et Mead : 5,40 " "

Ainsi, la méthode de calcul de Amdur et Mead (1958) permet d'obtenir relativement vite des valeurs convenables de la résistance pulmonaire.

C H A P I T R E I V

LA COMPLIANCE ET LA RESISTANCE PULMONAIRE

EN PATHOLOGIE HUMAINE

La détermination de la compliance et de la résistance pulmonaires en clinique a été particulièrement développée au cours de la dernière décennie. Jusqu'alors, la seule méthode d'exploration fonctionnelle pratiquement utilisée à des fins diagnostiques pour l'étude de la bronchomotricité chez l'Homme consistait en la détermination du VEMS, c'est-à-dire du volume expiré pendant la première seconde d'une expiration maximale succédant à une inspiration forcée. C'est à Tiffeneau et Pinelli (1948) que revient le mérite d'avoir codifié ce paramètre que l'on complète aujourd'hui par le calcul du rapport du VEMS à la capacité vitale ; rapport encore appelé coefficient de Tiffeneau. Schématiquement on observe une diminution du VEMS avec un coefficient de Tiffeneau non modifié dans les syndromes restrictifs (exérèses pulmonaires, fibroses, atteintes pleurales) alors que dans les syndromes obstructifs (bronchites chroniques, emphysème, asthme) on observe simultanément des diminutions du VEMS et du coefficient de Tiffeneau.

La détermination des compliance et résistance pulmonaires, permet de compléter l'exploration fonctionnelle réalisée par la mesure des deux paramètres définis selon Tiffeneau.

Le tableau ci-contre, emprunté à J.M. PETIT (1964) illustre les variations des compliance et résistance pulmonaires au cours de différents états pathologiques.

Emphysème pulmonaire -

Dans l'emphysème pulmonaire, on observe une augmentation de la compliance pulmonaire lorsque la fréquence respiratoire est basse. Cette plus grande facilité avec laquelle les poumons se laissent distendre traduit la dilatation des espaces aériens et la destruction des

parois des voies aériennes qui caractérisent cette maladie. Lorsque la fréquence respiratoire est élevée, la compliance déterminée dans des conditions dynamiques apparaît diminuée car les augmentations de résistance et les diminutions d'élasticité des différents éléments mécaniques ne s'équilibrent pas nécessairement.

La résistance pulmonaire est accrue, et l'on voit qu'il s'agit surtout de la résistance expiratoire, ce qui s'explique par la moindre rigidité des voies aériennes. Celles-ci, lors de l'expiration, s'affaissent sous l'influence de la pression transmurale.

	COMPLIANCE PULMONAIRE			RESISTANCE DYNAMIQUE	
	Fréquence respiratoire (c/min.)			inspiratoire	expiratoire
	0	20	100		
Etat normal	0,175	0,175	0,175	2	2
Emphysème	0,400	0,140	0,040	8	16
Obstruction bronchique	0,150	0,100	0,050	10	16
Infiltration et fibrose	0,080	0,030	0,070	4	6
Oedème aigu du poumon	-	0,050	-	10 (Duroux et coll, 1970)	

Tableau I : Modifications de la compliance et de la résistance pulmonaires au cours de différentes affections bronchopulmonaires. (J.M. PETIT, 1964).

Asthme -

Dans l'asthme, on observe une augmentation parfois très élevée de la résistance pulmonaire, puisque celle-ci peut être plus que décuplée. Ceci traduit l'obstruction des voies aériennes, qu'elle qu'en soit l'origine.

La compliance est diminuée, mais comme dans le cas de l'emphysème, cette diminution traduit essentiellement l'inégalité des constances de temps des différents éléments mécaniques.

Syndromes d'infiltration et de fibrose -

Dans les syndromes d'infiltration interstitielle (sarcoïdoses pulmonaires, infiltrations tuberculeuses, silicoses, asbestoses, certaines formes de bérylloses, carcinoses diffuses) on observe une diminution de la compliance et un accroissement de la résistance dynamique pulmonaire, par suite de l'augmentation de la consistance et de l'épaisseur du tissu parenchymateux. La résistance dynamique n'est jamais très augmentée, car c'est essentiellement sa composante tissulaire qui est accrue.

Oedème aigu du poumon -

Dans l'oedème aigu du poumon, on observe une diminution importante de la compliance pulmonaire que l'on peut attribuer (Duroux et coll, 1970) :

- 1) à la diminution du volume aérien pulmonaire par suite de l'accumulation du liquide d'oedème ;
- 2) à l'augmentation du volume sanguin pulmonaire et à l'hypertension de la petite circulation, qui à eux seuls, rendent compte d'une réduction de compliance de l'ordre de 25 p. 100;
- 3) à l'accroissement de la tension de surface alvéolaire liée au décollement et au rejet du surfactant.

Cette réduction de compliance n'a pas de valeur constante ; elle s'observe surtout aux bas volumes pulmonaires, dans la zone de ventilation de l'air courant.

Quant à la résistance pulmonaire, elle est accrue simplement du fait de l'obstruction totale ou partielle de certaines voies aériennes à tous leurs niveaux par la mousse oedémateuse et par l'occlusion de certaines bronchioles par le manchon oedémateux périlobulolaire (Duroux et coll., 1970).

+
+ +

Les déterminations de compliance et de résistance pulmonaires apparaissent intéressantes sur le plan clinique lorsqu'un diagnostic s'avère difficile à établir ou lors de recherches expérimentales de physiologie ou de physiopathologie respiratoire. Mais en raison de l'influence qu'exerce la fréquence respiratoire sur les mesures de compliance, ce qui fait que même dans l'emphysème ce paramètre est diminué, ces déterminations apportent aussi et surtout une appréciation d'un degré d'invalidité.

2e partie

CONTRIBUTION METHODOLOGIQUE

C H A P I T R E V

CONTRIBUTION METHODOLOGIQUE CHEZ LE CHIEN

Dans ce chapitre, nous ne rapportons en détail que nos résultats concernant l'influence de l'anesthésie et des anesthésiques sur les paramètres de la mécanique ventilatoire et les valeurs de base des compliances et résistance pulmonaires que nous avons obtenues.

Nous avons également abordé le problème de la mesure de la pression intrathoracique en comparant les valeurs des variations de la pression transpulmonaire au cours du cycle respiratoire obtenues à partir de la pression intrapleurale. Nous avons étudié aussi quelle était aux différents niveaux de l'oesophage la position optimale pour placer la sonde oesophagienne.

Nous avons mesuré la pression oesophagienne à l'aide d'une sonde d'Atlan (Eynard ref. SA), c'est-à-dire munie à son extrémité d'un ballonnet à paroi mince. Le volume d'air introduit dans la sonde est de l'ordre de 1 ml. En ce qui concerne la pression intrapleurale, nous avons utilisé un catéter (0,5 cm de diamètre, 25 cm de longueur) muni d'un trocard de 1,2 mm de diamètre et de 5 cm de longueur. L'extrémité du trocard est introduite dans la plèvre au niveau du 5^e ou du 6^e espace intercostal (Farrhi et coll. 1957). Dix ml d'air sont introduits dans l'espace interpleural pour assurer une bonne transmission de la pression. La sonde oesophagienne ou l'autre extrémité du catéter sont reliées au capteur de pression différentiel (figure 4).

Nous avons ainsi observé (tableau II) que lorsque l'extrémité de la sonde est placée au niveau des tiers inférieurs et médian de l'oesophage, les valeurs obtenues de la pression intrathoracique sont comparables à celles de la pression intrapleurale. Ces résultats vont dans le même sens que ceux de Mead et Whittenberger (1953), Attinger et coll. (1956) Milic Emili et Petit (1959), Milic Emili et Mead (1964 b) Wohl et coll (1968). Aussi, pour notre travail, nous avons utilisé indifféremment l'un ou l'autre de ces abords de la mesure de la pression intrathoracique.

D'autre part, nous avons montré que les valeurs des compliances et résistance pulmonaires ne varient pas en fonction de la posture (tableau III).

	PRESSION OESOPHAGIENNE (cm H ₂ O) Extrémité de la sonde placée dans les tiers :			PRESSION INTRA- PLEURALE (cm H ₂ O)
	supérieur	médian	inférieur	
18.11.1968	6,8	7,4	7,6	7,6
19.11.1968	3,5	3,8	3,7	4,2
20.11.1968	5,5	9,8	11	11
3.12.1968	4,3	6,8	7,4	8,5
18.12.1968	6,2	7,8	8,1	9
6. 2.1969	2,8	2,9	3,0	2,6
10. 3.1969	2,55	3	2,9	3,1
11. 3.1969	3,1	3,7	3,9	3,9
moyenne ± écart type	4,3 ± 0,6	5,7 ± 0,9	5,9 ± 1,0	6,23 ± 1,1

TABLEAU II

Comparaison des valeurs de la pression transpulmonaire obtenues soit à partir de la pression oesophagienne mesurée à différents niveaux, soit à partir de la pression intrapleurale.

	DECUBITUS DORSAL	DECUBITUS LATERAL GAUCHE	DECUBITUS VENTRAL
Fréquence respi- ratoire (c/min)	14,9±5,1	17,2±5,7	14,0±5,0
Volume courant (l)	0,336±0,030	0,321±0,030	0,334±0,039
Volume par min (l)	4,260±1,010	4,970±1,260	4,100±1,110
Débit inspira- toire (l/sec)	0,395±0,050	0,406±0,032	0,353±0,044
Débit expira- toire (l/sec)	0,450±0,067	0,436±0,071	0,386±0,061
Compliance pulmo- naire (l/cm H ₂ O)	0,047±0,004	0,047±0,004	0,050±0,004
Résistance pulmo- naire (cmH ₂ O/l/sec)	2,53±0,43	2,80±0,30	2,52±0,47

TABLEAU III

Influence de la posture sur les paramètres venti-
latoires du Chien. (Chacune des valeurs représente la
moyenne ± l'écart type).

I - ANESTHESIE, ANESTHESIQUES et PARAMETRES VENTILATOIRES.

L'influence exercée par l'anesthésie sur les va-
leurs de la compliance constitue un sujet controversé :
Mead et Collier (1959) et Egbert et coll. (1963) estiment
que les valeurs de ce paramètre diminuent au cours de

l'anesthésie, Askrog et coll. (1964) et Norlander et coll. (1968) au contraire, pensent que l'anesthésie est sans influence.

Par ailleurs, aucune étude comparative de l'action de différents anesthésiques sur la compliance pulmonaire ne paraît avoir été effectuée. Aussi, avant de porter notre choix sur tel ou tel type d'anesthésie, avons nous entrepris d'une part d'étudier comparativement les effets de trois anesthésiques (mébubarbital, chloralose, uréthane) sur les paramètres de la mécanique ventilatoire, d'autre part de suivre l'évolution de ces paramètres au cours des anesthésies induite par chacun de ces anesthésiques. Simultanément, l'influence exercée par ces substances sur les paramètres ventilatoires, cardiovasculaires et humoraux a été étudiée.

METHODES

Six chiens bâtards, de l'un ou l'autre sexe et pesant de 10 à 16 kg, ont été utilisés. Chacun des animaux a fait l'objet de trois expériences réalisées avec l'un des anesthésiques suivants :

- mébubarbital (35 mg/kg, i.v.)
- chloralose (110 mg/kg, i.v.)
- uréthane (1,80 g/kg, i.v.)

Enfin, quatre autres chiens ont fait l'objet d'une étude spéciale réalisée au moyen de l'association mébubarbital (17 mg/kg, i.v.) - chloralose (55 mg/kg, i.v.).

Les valeurs des compliances et résistances pulmonaires ont été déterminées à partir des tracés de débit aérien, de volume courant et de pression transpulmonaire, selon Amdur et Mead (1958). La pression artérielle a été mesurée à l'aide d'un cathéter introduit dans l'artère fémorale et relié à un capteur de pression Sanborn n°267 AC. La fréquence cardiaque a été calculée à partir du tracé de pression artérielle.

La détermination des paramètres humoraux a été réalisée sur le sang artériel, recueilli au niveau de l'artère fémorale. Les valeurs du pH, de la PCO_2 et de la PO_2 ont été mesurées à l'aide d'un ensemble IL Meter (n° 123, 125 A et 127). Celles du gaz carbonique total plasmatique et de la kaliémie ont été déterminées respectivement par colorimétrie et par photométrie de flamme à l'aide d'un auto-analyseur Technicon. Enfin, l'acide lactique a été dosé selon la méthode enzymatique (Boehringer).

L'anesthésie a été induite en 10 min pour le mébubarbital, le chloralose, ou l'association de ces deux

substances. Les valeurs des différents paramètres ont été alors déterminées après 30 min, 1 h 30 et 2 h 30. Pour ce qui est de l'uréthane qui a provoqué chez les animaux l'apparition de salivation intense, de vomissements et de diarrhées, l'anesthésie a été réalisée en 20 min et les mesures n'ont été faites qu'après 1 h, 2 h et 3 h.

RESULTATS

Les Tableaux IV à VII représentent les variations et l'évolution des différents paramètres cardiovasculaires, respiratoires et humoraux chez le Chien au cours d'anesthésies réalisées respectivement avec le mébubarbital (Tableau IV), le chloralose (Tableau V), l'uréthane (Tableau VI) et l'association mébubarbital - chloralose (Tableau VII).

1) Effets comparés du chloralose, du mébubarbital, de leur association et de l'uréthane sur les paramètres ventilatoires, humoraux et cardiovasculaires en début d'anesthésie :

Le mébubarbital, le chloralose ou l'association de ces deux substances déterminent chez le Chien une hypoventilation, due essentiellement à une diminution de la fréquence ventilatoire. Ceci se traduit sur le plan humoral par une acidose respiratoire et une hypoxémie. Au contraire, avec l'uréthane, on observe une ventilation beaucoup plus importante, et une acidose qui paraît d'origine métabolique. Par contre, on n'observe pas de différence significative entre les anesthésiques pour ce qui est des valeurs de la compliance et de la résistance pulmonaires.

Il n'existe pas non plus de différences significatives en début d'anesthésie en ce qui concerne les pressions systolique et diastolique et la fréquence cardiaque. Cependant, dans tous les cas, ce dernier paramètre apparaît bien plus élevé qu'il ne l'est chez l'animal éveillé.

2) Evolution dans le temps des différents paramètres étudiés au cours des différents types d'anesthésie :

Avec le mébubarbital et le chloralose, les fréquences ventilatoires s'élèvent progressivement pour atteindre des valeurs de 15 à 20 cycles/min ; on observe alors un accroissement progressif de la ventilation et une disparition contemporaine de l'acidose. Avec l'association de ces deux substances, le retour vers des valeurs normales de l'oxygénation sanguine et de l'équilibre acidobasique est beaucoup plus lent. Enfin, dans le cas de l'uréthane, l'acidose reste importante tout au cours de

Mébubarbital (35 mg/kg)	Paramètres déterminés après		
	0 h 30	1 h 30	2 h 30
Fréquence respira- toire (c/min)	9,5 ± 1,5	15,5 ± 2,5 *	19,4 ± 2,0 *
Débit inspiratoire (l/sec)	0,300 ± 0,040	0,300 ± 0,039	0,320 ± 0,032
Débit expiratoire (l/sec)	0,460 ± 0,043	0,480 ± 0,040	0,400 ± 0,043
Pression transpul- monaire (cmH ₂ O)	4,3 ± 0,5	4,5 ± 0,4	3,6 ± 0,4
Volume courant (l)	0,325 ± 0,036	0,300 ± 0,027	0,260 ± 0,031
Volume par min (l)	2,760 ± 0,330	4,110 ± 0,580 *	5,020 ± 0,665 *
C.P. (l/cm H ₂ O)	0,084 ± 0,013	0,074 ± 0,008	0,069 ± 0,014
R.P. (cm H ₂ O/l/sec)	1,30 ± 0,30	1,40 ± 0,30	1,50 ± 0,80
pH	7,31 ± 0,09	7,37 ± 0,03	7,40 ± 0,05
PCO ₂ (mm Hg)	44 ± 2	39 ± 2 **	36 ± 2 *
PO ₂ (mm Hg)	68 ± 3	81 ± 3 **	91 ± 4 *
CO ₂ total (mM)	18,4 ± 1,9	16,6 ± 2,0	15,8 ± 1,8
K ⁺ (mEq)	3,9 ± 0,4	3,6 ± 0,1	3,1 ± 0,3
Acide lactique (mg/l)	325 ± 59	307 ± 70	322 ± 71
P.A. maxima (cm Hg)	13,70 ± 1,8	13,6 ± 2,1	13,9 ± 2,2
P.A. minima (cm Hg)	9,4 ± 1,2	9,8 ± 1,2	9,9 ± 1,2
Fréquence car- diaque (c/min)	162 ± 17	170 ± 9	166 ± 9

* : Valeur significativement différente de celle observée
0 h 30 après l'anesthésie (p < 0.01)

** : Valeur significativement différente de celle observée
0 h 30 après l'anesthésie (p < 0.05)

TABLEAU IV

Evolution des paramètres ventilatoires, humoraux et cardiovasculaires au cours de l'anesthésie par le mébubarbital (35 mg/kg). L'expérimentation a été réalisée sur 6 chiens. Chacune des valeurs représente la moyenne ± l'écart type.

Chloralose (110 mg/kg)	Paramètres déterminés après		
	0 h 30	1 h 30	2 h 30
Fréquence respiratoire (c/min)	8,3±1,8	9,4±1,4	15,7±3,4 *
Débit inspiratoire (l/sec)	0,339±0,067	0,394±0,087	0,463±0,091
Débit expiratoire (l/sec)	0,515±0,095	0,530±0,087	0,504±0,072
Pression transpulmonaire (cm H ₂ O)	6,3±0,9	7,1±1,0	7,5±0,6
Volume courant (l)	0,445±0,096	0,446±0,084	0,441±0,076
Volume par min (l)	2,878±0,356	3,654±0,496	5,950±1,065 **
C.P. (l/cm H ₂ O)	0,075±0,005	0,072±0,005	0,068±0,06
R.P. (cm H ₂ O/l/sec)	1,50±0,30	1,70±0,40	1,70±0,40
pH	7,31±0,07	7,35±0,11	7,40±0,03
PCO ₂ (mm Hg)	43±2	39±2 **	35±2 *
PO ₂ (mm Hg)	68±3	76±3 *	86±3 *
CO ₂ total (mM)	17,7±2,2	17,1±1,9	15,6±2,0
K ⁺ (mEq)	3,8±0,2	3,30±0,2	3,2±0,3
Acide lactique (mg/l)	299±23	225±13	270±42
P.A. maxima (cm Hg)	14,6±1,7	14,5±1,7	14,9±1,1
P.A. minima (cm Hg)	11,9±1,0	11,10±0,7	11,6±1,3
Fréquence cardiaque (c/min)	144±16	148±9	132±13

* : Valeur significativement différente de celle observée 0 h 30 après l'anesthésie (p < 0.05)

** : Valeur significativement différente de celle observée 0 h 30 après l'anesthésie (p < 0.01)

TABLEAU V

Evolution des paramètres ventilatoires, humoraux et cardiovasculaires au cours de l'anesthésie par le chloralose (110 mg/kg). L'expérimentation a été réalisée sur 6 chiens. Chacune des valeurs représente la moyenne ± l'écart type.

Uréthane (1,80 g/kg)	Paramètres déterminés après		
	1 h	2 h	3 h
Fréquence respira- toire (c/min)	34,8±5	30,9±3,9	29,7±4
Débit inspiratoire (l/sec)	0,282±0,037	0,316±0,036	0,371±0,041
Débit expiratoire (l/sec)	0,360±0,055	0,373±0,056	0,390±0,050
Pression transpul- monaire (cm H ₂ O)	3,4±0,4	3,4±0,4	3,7±0,4
Volume courant (l)	0,225±0,041	0,237±0,050	0,274±0,037
Volume par min (l)	6,805±0,775	6,866±1,047	7,566±0,872
C.P. (l/cm H ₂ O)	0,074±0,014	0,073±0,010	0,077±0,009
R.P. (cm H ₂ O/l/sec)	1,90±0,60	2,15±0,55	1,70±0,55
pH	7,31±0,05	7,30±0,05	7,30±12
PCO ₂ (mm Hg)	40±3	40±3	38±4
PO ₂ (mm Hg)	83±4	83±3	89±5
CO ₂ total (mM)	11,0±1	11,6±0,3	11,2±0,4
K ⁺ (mEq)	4,1±0,5	3,4±0,2	3,1±0,3
Acide lactique (mg/l)	552±11	535±18	532±9
P.A. maxima (cm Hg)	13±1,4	10,3±1,2 *	11,7±1,7
P.A. minima (cm Hg)	8,3±0,8	8,2±1,2	8,8±1
Fréquence car- diaque (c/min)	150±5	132±6	140±14

* : Valeur significativement différente de celle observée
1 h après l'anesthésie (p < 0.05)

** : Valeur significativement différente de celle observée
1 h après l'anesthésie (p < 0.01)

TABLEAU VI

Evolution des paramètres ventilatoires, humoraux et cardiovasculaires au cours de l'anesthésie par l'uréthane (1,80 g/kg). L'expérimentation a été réalisée sur 6 chiens. Chacune des valeurs représente la moyenne ± l'écart type.

Mébubarbital (17 mg/kg) — Chloralose (55 mg/kg)	Paramètres déterminés après		
	0 h 30	1 h 30	2 h 30
Fréquence respiratoire c/min)	4,60±0,59	6,00±1,20	6,85±2,15
Débit inspiratoire (l/sec)	0,390±0,060	0,480±0,129	0,540±0,133
Débit expiratoire (l/sec)	0,612±0,096	0,665±0,113	0,665±0,113
Pression transpulmonaire (cm H ₂ O)	6,02±1,08	8,50±1,58	8,8±1,5
Volume courant (l)	0,370±0,031	0,500±0,128	0,515±0,098
Volume par min (l)	1,662±0,213	2,687±0,458	3,215±0,892**
C.P. (l/cm H ₂ O)	0,068±0,009	0,0607±0,0108	0,060±0,010
R.P. (cm H ₂ O/l/sec)	1,61±0,67	2,10±1,03	2,6±1,2
pH	7,25±0,14	7,22±0,12	7,26±0,15
PCO ₂ (mm Hg)	49,00±2,34	49±5	45±5
PO ₂ (mm Hg)	46,20±7,82	57±10	74±9 *
CO ₂ total (mM)	18,7±2,11	17,8±1,5	16,8±1,3
K ⁺ (mEq)	4,17±0,40	3,5±0,3	3,5±0,3
Acide lactique (mg/l)	238,0±26,4	247,7±31,6	225±32
P.A. maxima (cm Hg)	14,10±1,46	13,1±2,0	13,6±2,2
P.A. minima (cm Hg)	10,70±1,44	10,25±1,8	10,8±1,7
Fréquence cardiaque (c/min)	151,0±9,8	147,5±5,9	136±7

* : Valeur significativement différente de celle observée 0 h 30 après l'anesthésie (p < 0.05)

** : Valeur significativement différente de celle observée 0 h 30 après l'anesthésie (p < 0.01)

TABLEAU VII

Evolution des paramètres ventilatoires, humoraux et cardiovasculaires au cours de l'anesthésie par l'association de mébubarbital (17 mg/kg) et de chloralose (55 mg/kg). L'expérimentation a été réalisée sur 6 chiens. Chacune des valeurs représente la moyenne ± l'écart type.

l'expérimentation.

Les autres paramètres ventilatoires, humoraux et cardiovasculaires restent pour la plupart stables au cours de l'anesthésie. On peut néanmoins remarquer sous l'action du mébubarbital une diminution de la compliance pulmonaire parallèle à celle du volume courant, mais cette diminution n'est pas significative. Avec l'uréthane, on observe un abaissement progressif de la pression artérielle. Enfin, avec tous les anesthésiques, on observe une diminution également, non significative, de la kaliémie.

DISCUSSION

1) Mécanique ventilatoire :

On n'observe pas de différence significative pour les valeurs de la compliance et de la résistance pulmonaire avec les différents modes d'anesthésie utilisés. On peut néanmoins se demander si les valeurs obtenues correspondent à celles de l'animal vigilant. En effet, s'il n'existe apparemment pas de travaux concernant l'action du chloralose ou de l'uréthane au niveau de l'arbre trachéobronchique, il semble que certains barbituriques (thiopental) provoquent une augmentation des résistances dynamiques (Petit et coll., 1961, Troquet et coll., 1961).

Pour ce qui est des variations de compliance au cours de l'anesthésie, nous avons observé une diminution avec le chloralose et le mébubarbital, celle-ci n'étant toutefois pas significative. Ce problème constitue un sujet controversé ; Askrog et coll. (1964) et Martinez et coll. (1967) n'observent pas de diminution de ce paramètre au cours de l'anesthésie, par contre Mead et Collier (1959) et Egbert et coll. (1963) ont observé une diminution de la compliance pulmonaire au cours de cet état. Ces auteurs l'attribuent à la fermeture progressive d'espaces aériens parce que les valeurs initiales de la compliance peuvent alors être rétablies par des insufflations ventilatoires profondes (Egbert et coll., 1963, Collier et Mead, 1964).

2) Ventilation et paramètres humoraux :

L'hypoventilation observée au cours de l'anesthésie par le mébubarbital ou le chloralose est liée à la dépression bulbaire qu'engendrent les anesthésiques (diminution de la sensibilité bulbaire au gaz carbonique, Dripps et Severinghaus, 1955). Sur le plan humoral, cette hypoventilation entraîne une hypoxémie et une acidose respiratoire qui paraît isolée puisque son évolution est parallèle à celle de la ventilation. L'association mébubarbital - chloralose engendre une aggravation marquée de l'hypoventilation, ce qui dénote une synergie toxique résultant

de l'association de ces deux substances.

La ventilation observée sous l'influence de l'uréthane est très importante, ce qui permet de penser que l'acidose engendrée par cet anesthésique est d'origine métabolique. Elle pourrait être la conséquence d'une action directe de l'uréthane au niveau cellulaire puisque cette substance possède une action hyperglycémiant importante (Vaille, 1937) et qu'elle détermine une lactacidémie élevée. De plus, il faut remarquer que cette acidose semble liée d'une part à l'espèce, puisqu'elle ne s'observe pas chez le Lapin (Bito et Eakins, 1969) et d'autre part à la dose puisqu'on ne l'observe pas à 1 g/kg (Baissat et coll., 1969).

L'hypokaliémie que l'on observe avec tous les anesthésiques généraux semble liée à l'état d'anesthésie et à la diminution de l'activité musculaire qui en résulte (Bito et Eakins, 1969). La moindre diminution observée avec l'uréthane semble pouvoir être attribuée aux propriétés hémolytiques de cette substance (Bito et Eakins, 1969).

3) Système cardiovasculaire :

L'ensemble des anesthésiques utilisés engendre une tachycardie importante, puisque la fréquence cardiaque d'un chien éveillé est de l'ordre de 80 à 100 c/min (Duchêne-Marullaz et coll., 1967). De plus, cette tachycardie est accompagnée dans tous les cas d'une dépression sévère du myocarde et d'une diminution du volume d'éjection systolique uréthane (Giles et coll., 1969), mébubarbital (Priano et coll., 1969), chloralose (Bass et Buckley, 1966)

Au cours de l'anesthésie par l'uréthane, on observe une diminution progressive de la pression artérielle, comme l'ont déjà remarqué Giles et coll. (1969). Par contre, l'évolution de ce paramètre est stable avec le mébubarbital et le chloralose ; mais si les valeurs obtenues correspondent sensiblement à celles du chien vigilant (Priano et coll., 1969), elles correspondent en fait à un nouvel équilibre hémodynamique. En effet, la résistance vasculaire périphérique est augmentée. Cet accroissement compense la diminution du volume d'éjection systolique que provoquent ces anesthésiques généraux.

x

x x

Sur les plans de la mécanique ventilatoire et du système cardiovasculaire, l'action de l'uréthane, du mébubarbital, du chloralose ou de l'association des deux dernières substances est sensiblement analogue.

Par contre, en ce qui concerne la ventilation et

Auteurs	n *	COMPLIANCE PULMONAIRE
		1/cm H ₂ O (1/s)
Mead et Collier, 1959	12	0,063 ± 0,020
Cook et coll., 1959	15	0,075 ± 0,015
Crossfil et Widdicombe, 1961		0,040 (0,027 à 0,061)
Colgan, 1964	6	0,040 ± 0,004
Diamond, 1967	10	-
Lulling et coll., 1967	105	0,015 ± 0,004
Aviado et coll., 1969	20	0,030 ± 0,002
Résultats personnels	48	0,056 ± 0,003

Auteurs	n *	RESISTANCE PULMONAIRE
		cm H ₂ O (1/s)
Mead et Collier, 1959	12	2,10 ± 0,90
Cook et coll., 1959	15	1,70 ± 0,90
Crossfil et Widdicombe, 1961		1,30 (0,75 à 2,03)
Colgan, 1964	6	5,00 ± 0,004
Diamond, 1967	10	7,20 ± 1,6
Lulling et coll., 1967	105	2,43 ± 0,90
Aviado et coll., 1969	20	2,90 ± 0,40
Résultats personnels	48	1,94 ± 0,17

TABEAU VIII - Compliance et résistance pulmonaires chez le Chien

(* n = nombre d'animaux étudiés)

les paramètres humoraux, un certain nombre de différences apparaissent :

- l'association mébubarbital - chloralose fait apparaître sur le plan ventilatoire, et en conséquence sur le plan humoral, une synergie toxique conduisant à une forte dépression respiratoire. Aussi, pour réaliser une anesthésie convenable, il apparaît nécessaire de diminuer les doses des constituants de cette association.

- l'uréthanne entraîne, en dehors des vomissements, diarrhées, salivation intense, des désordres métaboliques graves qui ne régressent pas sensiblement dans le temps et qui semblent devoir écarter son emploi.

- le chloralose seul, ou le mébubarbital seul n'exercent que peu de modifications des différents paramètres. Aucune différence significative n'étant décelable entre ces deux substances, nous avons choisi pour la suite de nos expériences indistinctivement l'un ou l'autre de ces anesthésiques, tout en gardant à l'esprit que des doses trop élevées ne sont pas sans inconvénients.

II - Valeurs basales des compliance et résistance pulmonaires déterminées dans les conditions expérimentales :

Au terme de cette étude méthodologique, nous avons obtenu, chez 48 chiens bâtards de l'un ou l'autre sexe et pesant de 9 à 17 kg, les valeurs basales suivantes de la compliance et de la résistance pulmonaires :

Compliance pulmonaire : $0,056 \pm 0,003$ l/cm H₂O
(de 0,022 à 0,093 l/cm H₂O)

Résistance pulmonaire : $1,94 \pm 0,17$ cm H₂O/(l/sec)
(de 0,70 à 5,25 cm H₂O/(l/sec))

(Les valeurs entre parenthèses représentent les plus grandes ou les plus petites déterminées).

Le Tableau VIII, qui compare ces valeurs à celles relevées dans la littérature montre qu'elles sont en bon accord avec ces dernières.

C H A P I T R E V I

CONTRIBUTION METHODOLOGIQUE CHEZ LE COBAYE

I - DETERMINATION DU DEBIT AERIEN ET DU VOLUME COURANT.

Pour les raisons énoncées dans le chapitre III, la méthode utilisée chez le Chien n'est pas applicable au Cobaye. C'est pourquoi, sur la base d'un des principes des méthodes indirectes, nous avons mis au point une technique de mesure du débit aérien par pléthysmographie.

Dans ce but, le Cobaye est introduit dans un pléthysmographe corporel dans l'une des parois duquel est inséré le pneumotachographe ; la sonde endotrachéale est reliée à l'extérieur par un autre orifice du pléthysmographe. Ainsi, les mouvements respiratoires du Cobaye créent au travers des mailles du pneumotachographe un va et vient continu d'air, proportionnel au débit aérien (Ito et Aviado, 1968) et nous avons tenté d'évaluer ce facteur de proportionnalité.

Quant au volume courant, il est déterminé comme chez le Chien, par intégration électronique du signal de débit (tiroir Hewlett Packard n° 350-5000 B).

METHODE

Le pléthysmographe que nous avons mis au point est un parallélépipède rectangle construit en contre-plaqué à l'exception de sa face supérieure qui est en plexiglass. Ses dimensions intérieures sont 25,5 cm pour la longueur, 10 cm pour la largeur et 5,5 cm pour la hauteur (figure 8). On a pratiqué, sur l'une des parois latérales un orifice permettant la mise en place du pneumotachographe et sur la paroi antérieure, deux orifices permettant le passage à l'extérieur des sondes œsophagienne et endotrachéale, et éventuellement, d'un cathéter introduit dans la carotide pour la mesure de la pression artérielle.

L'expérimentation a été réalisée sur 15 cobayes

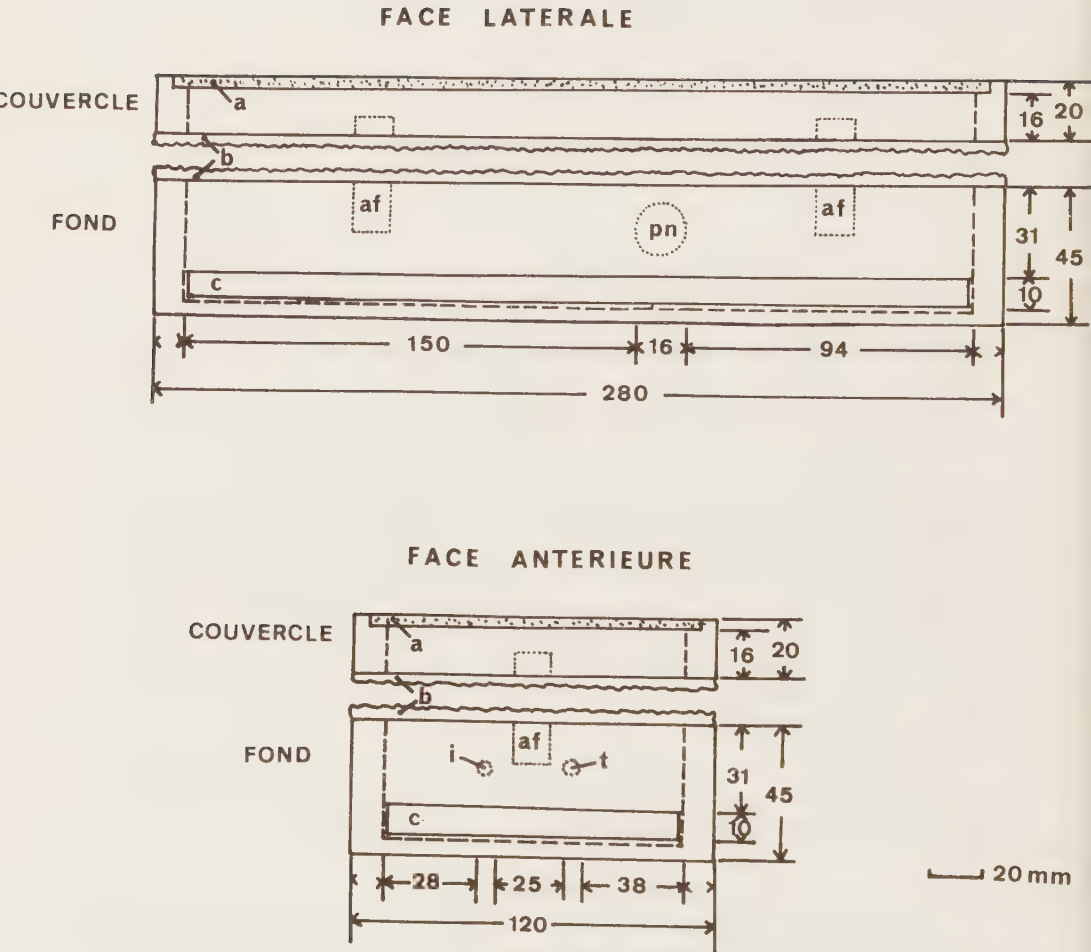


Figure 8 : Pléthysmographe corporel utilisé pour le Cobaye. (a : plaque de plexiglass ; b : bourrelet de caoutchouc ; c : plaquette amovible en bois ; af : agrafe de fermeture ; pn : orifice pour le pneumotachographe ; i : orifice pour la sonde intrathoracique ; t : orifice pour la sonde endotrachéale). Les dimensions sont exprimées en mm.

mâles de 450 à 550 g, anesthésiés à l'uréthane (1,25 g/kg, i.p.). Les animaux sont placés en décubitus dorsal, trachéotomisés, et introduits dans le pléthysmographe hermétiquement fermé.

Le débit aérien des animaux a été déterminé d'une part au moyen du pléthysmographe et d'autre part, en adaptant directement le pneumotachographe à l'extrémité de la sonde endotrachéale pendant quelques cycles respiratoires.

RESULTATS

Les valeurs de débits aériens obtenues soit à l'aide du pléthysmographe soit par mesure directe sont regroupées sur le Tableau IX. Ce tableau montre que la pléthysmographie donne généralement des valeurs inférieures à celles obtenues par la mesure directe, puisqu'en moyenne égales à 86,9 % de ces dernières. Cette différence est significative ($p < 0.01$).

CONCLUSIONS

La technique proposée représente une méthode intéressante de mesure du débit aérien et du volume courant :

- la construction du pléthysmographe est facile ;
- cette méthode permet de résoudre les problèmes posés par l'emploi du pneumotachographe, liés à la condensation de l'eau et à l'espace mort et ainsi, de réaliser une mesure continue des paramètres ventilatoires ;
- enfin, la partie supérieure du pléthysmographe, en plexiglass, assure une bonne vision de l'animal tout au long de l'expérimentation ; elle permet notamment de surveiller, au moins en partie, l'état de la sonde endotrachéale[‡].

Cependant, il importe de rappeler que les valeurs obtenues du débit aérien et du volume courant sont légèrement inférieures à celles déterminées par mesure directe.

II - DETERMINATION DE LA PRESSION TRANSPULMONAIRE.

La mesure de la pression transpulmonaire, c'est-à-dire de la différence entre la pression intrathoracique et la pression buccale revient, chez le Cobaye, à mesurer la seule pression intrathoracique : en effet, dans les

‡ Il importe en effet que la sonde endotrachéale ne soit pas obstruée de sécrétions pulmonaires qui, entravant sa lumière, conduisent à une augmentation apparente de la résistance pulmonaire.

	Poids du Cobaye (g.)	Somme des débits ins- piratoires et expira- toires, déterminés par		Facteur de propor- tionnalité (en pour- centage)
		Pléthysmo- graphie	mesure directe	
1	450	15,8	18	87,5
2	480	14	15,5	90,5
3	550	14,2	15	95
4	510	7,5	9	83,5
5	500	12,8	15,4	84
6	445	6,2	7,8	79,5
7	550	12	13,2	90
8	500	8,4	8,4	100
9	475	11,4	14	81,5
10	500	12	14	86
11	450	7,2	8,2	88
12	490	10,5	13	81
13	510	12	14,4	83
14	550	13,2	14,3	85
15	530	14	15,7	89
moyenne ± écart type	—	11,6 ± 0,8	12,9 ± 0,9	86,9 ± 1,4

TABLEAU IX

Comparaison des valeurs des débits aériens obtenus chez le Cobaye par mesure directe ou par pléthysmographie.

conditions opératoires retenues, la pression buccale est égale à la pression atmosphérique puisque le pneumotachographe ne se trouve pas placé en série avec la sonde endotrachéale. De plus, nous avons souvent pu nous assurer que la résistance offerte par le tube endotrachéal était négligeable.

Comme chez le Chien, nous avons cherché à établir quelle était la meilleure approche expérimentale pour mesurer la pression intrathoracique, à savoir, soit de la pression oesophagienne, soit de la pression intrapleurale.

METHODES

L'expérimentation a été réalisée sur 8 cobayes mâles pesant de 450 à 550 g, à jeun depuis la veille. Les animaux, anesthésiés à l'uréthane (1,25 g/kg, i.p.), sont placés en décubitus dorsal à l'intérieur du pléthysmographe et leur trachée est dégagée. Une sonde endotrachéale est mise en place. L'autre extrémité de cette sonde est reliée à l'extérieur du pléthysmographe.

La pression oesophagienne est mesurée à l'aide d'un cathéter souple (Pharmaseal K 33, diamètre 1,5 mm, longueur 25 cm), introduit avec précaution par l'une de ses extrémités au niveau de la moitié inférieure de l'oesophage. L'autre extrémité de ce cathéter est reliée à l'une des ouvertures d'un capteur différentiel de pression Hewlett Packard 268 B, dont l'autre ouverture reste ouverte.

Pour la mesure de la pression intrapleurale, la peau de l'animal est insérée à droite et à mi-hauteur de la cage thoracique. Après avoir récliné la peau, on introduit avec précaution dans la plèvre une aiguille de 6 à 8/10 de mm.

RESULTATS

Le Tableau X qui regroupe les valeurs de la pression intrathoracique obtenues par l'une et l'autre de ces 2 méthodes, montre que l'on n'observe aucune différence significative entre ces valeurs.

DISCUSSION

L'absence de différence significative entre la pression intrapleurale et la pression oesophagienne confirme chez le Cobaye ce que nous avons déjà observé chez le Chien.

Dans ces conditions, les facteurs qui ont conditionné le choix de l'une ou l'autre des deux techniques,

	PRESSION INTRAPLEURALE (cm H ₂ O)	PRESSION OESOPHAGIENNE (cm H ₂ O)
1	3,4	3,2
2	3,0	2,6
3	2,6	2,4
4	2,0	2,6
5	3,0	3,3
6	4,8	5,6
7	3,8	4,0
8	3,2	2,8
Moyenne ± écart type	3,2 ± 0,3	3,3 ± 0,4

TABLEAU X

Comparaison des pressions intra-
pleurale et oesophagienne chez le Cobaye.

sont donc d'ordre pratique. La détermination de la pression oesophagienne est en général plus aisée, mais par contre exposé à de fréquentes obstructions de l'extrémité de la sonde par des régurgitations gastriques et le mucus oesophagien. Par contre, la mesure de la pression intrapleurale apparaît plus délicate sur le plan pratique, car il importe de placer avec beaucoup de précision l'extrémité de l'aiguille entre les plèvres. De plus, il faut utiliser une aiguille d'un diamètre relativement important pour éviter que du liquide pleural remonte par capillarité dans la lumière de l'aiguille et n'obstrue la transmission.

Toutefois, la mesure de la pression intrapleurale est dans sa réalisation pratique beaucoup plus rapide à mettre en oeuvre que celle de la pression oesophagienne et de plus, elle est incomparablement supérieure à cette dernière sur le plan de la stabilité des résultats obtenus. C'est pourquoi nous l'avons retenues pour la suite de nos expériences, en prenant toutefois la précaution d'effectuer la mesure du côté droit afin de limiter l'incidence des ondes d'origine cardiaques sur le tracé obtenu.

III - VALEURS OBTENUES DE LA COMPLIANCE ET DE LA RESISTANCE PULMONAIRES.

Au terme de cette étude méthodologique, nous avons obtenu, pour 122 cobayes mâles, pesant de 400 à 600 g, les valeurs basales suivantes de la compliance et de la résistance pulmonaires :

Compliance pulmonaire : $0,36 \pm 0,03$ ml/cm H₂O
(de 0,15 à 0,64 ml/cm H₂O)

Résistance pulmonaire : $0,41 \pm 0,04$ cm H₂O/(ml/s)
(de 0,17 à 0,78 cm H₂O/(ml/s))

(Les valeurs entre parenthèse représentent les plus grandes ou les plus petites déterminées).

Le Tableau XI, qui compare ces valeurs à celles relevées dans la littérature montre qu'elles sont en bon accord avec ces dernières.

Auteurs	COMPLIANCE PULMONAIRE ml/cm H ₂ O	RESISTANCE PULMONAIRE cm H ₂ O/ml/sec
Amdur et Mead(1958) ^H	$0,20 \pm 0,05$	$0,73 \pm 0,21$
Amdur et Mead (1958) ^{HH}	$0,24 \pm 0,04$	$0,38 \pm 0,16$
Crossfil et Widdicombe (1961)	1,26 (0,76 à 2,33)	0,050 (0,081 à 0,148)
Mills et Widdicombe (1970)	$0,51 \pm 0,04$	$0,20 \pm 0,02$
Résultats personnels	$0,36 \pm 0,03$	$0,41 \pm 0,04$

^H : animaux éveillés.

^{HH} : animaux trachéotomisés.

TABLEAU XI

Compliance et résistance pulmonaires chez le Cobaye.

CHAPITRE VII

I - ETUDE DES EFFETS DE QUELQUES AGENTS BRONCHO MOTEURS MAJEURS SUR LES COMPLIANCE ET RESISTANCE PULMONAIRES

I - EFFETS BRONCHOPULMONAIRES DE L'ISOPRENALINE

Dans ce chapitre, nous étudierons principalement les effets de l'isoprénaline sur les paramètres de la mécanique ventilatoire chez le Chien, et nous les comparerons aux effets exercés simultanément sur le système cardiovasculaire (fréquence cardiaque et pression artérielle diastolique). L'influence de la nature de l'anesthésique utilisé sur les effets de l'isoprénaline a par ailleurs été étudiée. Enfin, l'action antagoniste des inhibiteurs β -adrénergiques vis-à-vis de ces effets a été réservée et fait l'objet d'un chapitre spécial (chapitre IX).

METHODES

1. Six chiens bâtards de l'un ou l'autre sexe et pesant de 10 à 16 kg, ont été utilisés. Chacun des animaux a fait l'objet de trois expériences réalisées chacune avec l'un des anesthésiques suivants : mébubarbital (35 mg/kg, i.v.), chloralose (110 mg/kg, i.v.), uréthane (1,80 g/kg, i.v.). Quatre autres chiens ont enfin fait l'objet d'une étude spéciale réalisée au moyen de l'association mébubarbital (17 mg/kg, i.v.) - chloralose (55 mg/kg, i.v.). Les animaux, placés en décubitus dorsal, respirent spontanément.

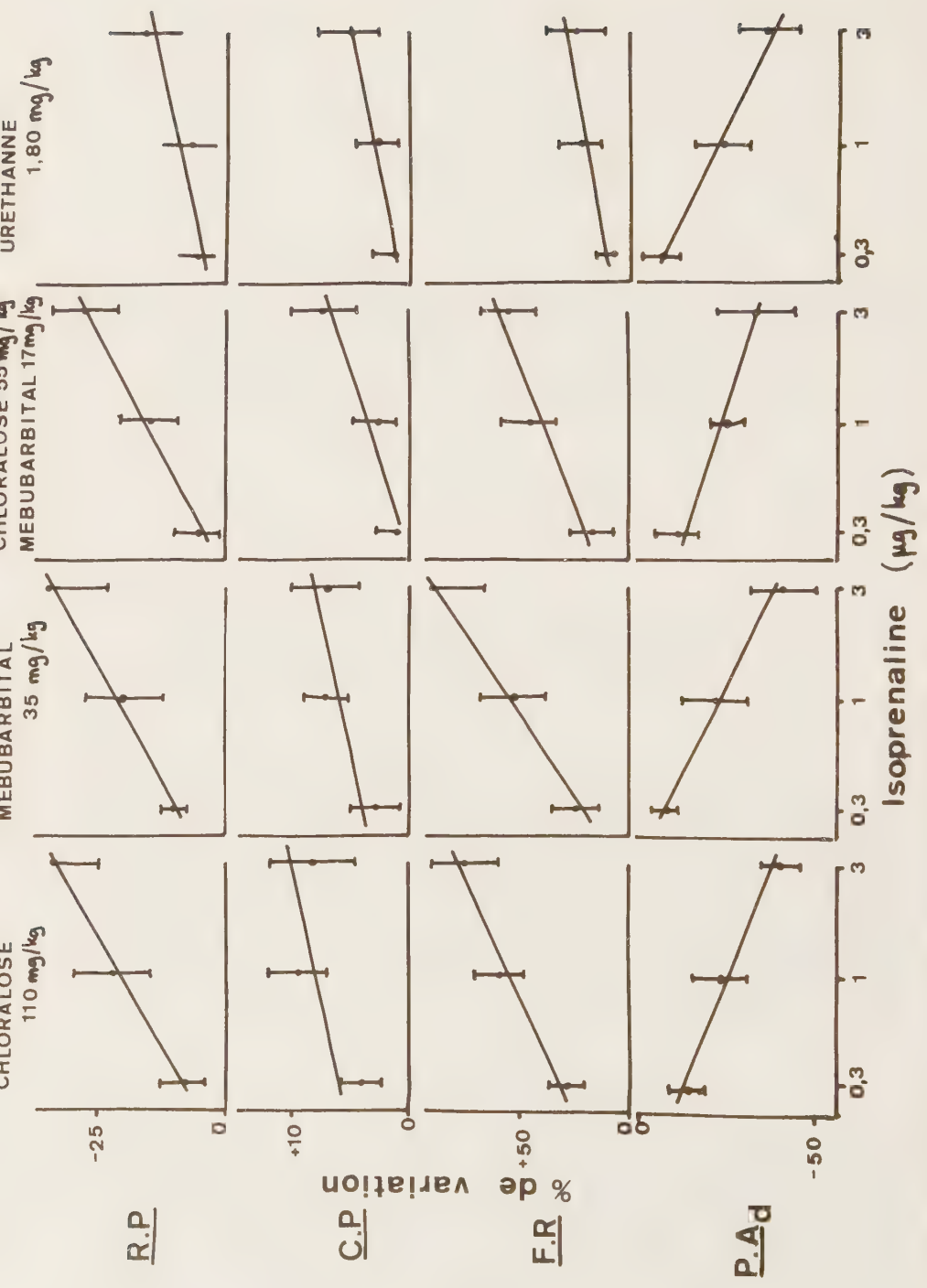


Figure 2. - Actions de L'isoprénaline sur les paramètres de la mécanique ventilatoire et la pression artérielle du Chien au cours de différents types d'anesthésies.

ment. La pression artérielle a été mesurée en continu à l'artère fémorale au moyen d'un capteur de pression Hewlett Packard 267 AC. La fréquence cardiaque a été déterminée à partir du tracé de la pression artérielle. Les résistance et compliance pulmonaires ont été calculées selon Amdur et Mead (1958) à partir des tracés de débit aérien, du volume courant et de la pression transpulmonaire, obtenus dans les conditions que nous avons précédemment précisées.

2. Nous avons utilisé le sulfate d'isoprénaline. Les solutions ont été réalisées dans le soluté de chlorure de sodium à 9 p.1000. Les doses sont exprimées en sel.

RESULTATS

La figure 9 illustre les effets de l'isoprénaline sur la compliance et la résistance pulmonaires, la fréquence cardiaque et la pression artérielle diastolique chez le Chien, au cours d'anesthésies réalisées selon les quatre modalités définies plus haut.

1) Sur le plan quantitatif, l'action de l'isoprénaline sur les différents paramètres se révèle sensiblement identique, quel que soit l'agent anesthésique utilisé.

En ce qui concerne la résistance pulmonaire, celle-ci est abaissée par l'isoprénaline et la diminution observée est de l'ordre de 15 à 30 p.100 à la dose de 3 $\mu\text{g/kg}$. Cette réduction paraît alors être maximale puisque l'accroissement des doses ne la modifie plus. Par contre, entre 0,3 et 3 $\mu\text{g/kg}$, la relation dose-action est de type linéaire.

Au contraire, si la compliance est accrue par l'isoprénaline, le caractère linéaire de la relation dose-action apparaît peu probable, dans l'échelle de doses utilisées, et cela, au moins avec 3 des anesthésiques utilisés (chloralose, mébubarbital et association de ces deux substances). Par ailleurs, les variations ne sont significatives qu'aux doses de 1 $\mu\text{g/kg}$ dans le cas du chloralose et du mébubarbital, et de 3 $\mu\text{g/kg}$ pour l'association de ces 2 substances.

2) Sur le plan quantitatif, on observe, au contraire, des différences importantes dans les effets de l'isoprénaline en fonction de l'agent anesthésique utilisé. Les modifications observées de la fréquence cardiaque et des résistance et compliance pulmonaires sont les plus marquées chez les animaux anesthésiés par le mébubarbital ou par le chloralose.

Dans le cas de l'association de ces deux anesthé-

siques, les actions pulmonaires et cardiaques de l'isoprénaline sont moins prononcées, mais la différence n'est pas significative. Cependant, une comparaison par le test t de Student en série appariée n'a pu être réalisée puisqu'il s'agissait de lots d'animaux différents.

Enfin, avec l'uréthanne, les actions de l'isoprénaline sur la fréquence cardiaque, la résistance et la compliance pulmonaires sont significativement inférieures (test t de Student en série appariée) à celles observées lors des anesthésies réalisées avec le mébubarbital ou le chloralose. Au contraire, sur le plan vasculaire, l'action de l'isoprénaline est aussi intense au cours de l'anesthésie réalisée avec cette substance, en regard de celles induites par le mébubarbital ou le chloralose.

DISCUSSION

1. Action de l'isoprénaline sur la résistance pulmonaire :

Les résultats que nous avons obtenus confirment ceux de Drimal et Aviado (1971) et de Lülling et coll. (1967) qui ont observé chez le Chien des diminutions de résistance pulmonaire respectivement de 18 et de 30 p.100 pour des doses d'isoprénaline de 1 et 2 $\mu\text{g/kg}$, i.v. Les diminutions peuvent être comparées à celles obtenues lorsque l'isoprénaline est administrée en aérosol : ainsi, Dungan et coll. (1965) ont décrit chez le Chien une diminution de résistance pulmonaire d'environ 8 p.cent sous l'influence d'un aérosol d'isoprénaline à 1 p.100.

L'action de l'isoprénaline est classiquement expliquée par le relâchement de la musculature lisse des voies aériennes. Cet effet résulte de la stimulation des récepteurs β -adrénergiques que les fibres musculaires contiennent ; il s'ensuit un élargissement du diamètre des voies aériennes, à l'origine de la diminution de la résistance pulmonaire.

2. Compliance pulmonaire :

L'augmentation de compliance pulmonaire induite par l'isoprénaline apparaît peu importante et irrégulière puisque, d'une part les variations individuelles sont importantes et que, d'autre part, la relation dose-action n'est pas de type linéaire. Cet accroissement de la compliance pourrait résulter d'une amélioration de la répartition de la ventilation, par suite d'une diminution des inégalités des constantes de temps des éléments mécaniques. Il est également possible d'envisager que l'isoprénaline exerce une action au niveau du surfactant pulmonaire. Les effets vasculaires de l'isoprénaline pourraient enfin in-

tervenir, du moins aux fortes doses ; toutefois, ils agiraient alors dans le sens d'une diminution de la compliance et ceci serait peut-être à l'origine de la non linéarité observée de la relation dose-action.

3. Influence de l'anesthésie sur la réactivité des animaux :

L'action de l'isoprénaline sur la résistance pulmonaire du Chien apparaît qualitativement et quantitativement identique lors des anesthésies réalisées avec le chloralose ou le mébubarbital.

Par contre, avec l'uréthane, les effets de l'isoprénaline tant sur le coeur qu'au niveau des bronches, sont significativement moins importants. Cette différence semble pouvoir être attribuée à l'importante acidose engendrée par cet anesthésique. Baïssset et coll. (1970) ont en effet montré que dans ces conditions, on observe une diminution marquée des effets β des catécholamines. Ces auteurs notent également que les effets vasculaires β des catécholamines sont bien moins altérés par l'acidose que les effets bronchiques, puisque les premiers ne sont pas modifiés par un pH de 7,10 - 7,12 alors que les seconds le sont pour un pH inférieur à 7,20 - 7,30. Nos résultats abondent dans ce sens, puisque le pH des chiens anesthésiés par l'uréthane se situe entre 7,20 et 7,30 ; dans ces conditions, on peut penser que les effets bronchomoteurs de l'isoprénaline sont diminués alors que l'action hypotensive de cette substance n'est pas encore modifiée.

+ +

+

II - EFFETS BRONCHOPULMONAIRES DE L'ACÉTYL CHOLINE

Les propriétés bronchoconstrictrices de l'acétylcholine sont actuellement bien établies. Elles résultent de la stimulation des récepteurs cholinergiques de nature muscarinique présents au niveau des fibres musculaires lisses des voies aériennes. Ces propriétés peuvent aisément être mises en évidence in vitro sur la trachée isolée ou, in vivo, sur une préparation du type Konzett-Roessler (1940). L'étude de cette action bronchoconstrictrice sous l'angle des résistance et compliance pulmonaires est récente et ne fait actuellement l'objet que de quelques rares travaux (Colgan, 1964, Lülling et coll., 1967).

Nous nous sommes attachés à étudier ici l'action de l'acétylcholine chez le Chien et le Cobaye, avant et après l'administration d'atropine. En outre, chez le Chien, les effets bronchopulmonaires de l'acétylcholine ont été comparés à ceux exercés au niveau vasculaire, au cours de différents types d'anesthésie.

METHODES

1. Six chiens bâtards, de l'un ou l'autre sexe et pesant de 10 à 16 kg, ont été utilisés. Chacun des animaux a fait l'objet de trois expériences réalisées chacune avec l'un des anesthésiques suivants : mébubarbital (35 mg/kg, i.v.), chloralose (110 mg/kg, i.v.), uréthane (1,80 g/kg, i.v.). Quatre autres chiens ont enfin fait l'objet d'une étude spéciale, réalisée au moyen de l'association mébubarbital (17 mg/kg, i.v.) - chloralose (55 mg/kg, i.v.). Les animaux, placés en décubitus dorsal, respirent spontanément. La pression artérielle a été mesurée en continu à l'artère fémorale au moyen d'un capteur de pression Hewlett Packard 267 AC. Les résistance et compliance pulmonaires ont été calculées selon Amdur et Mead (1958) à partir des tracés du débit aérien, de la pression transpulmonaire et du volume courant, obtenus dans les conditions que nous avons préci-

sées.

2. Six cobayes mâles, pesant de 450 à 600 g, ont été anesthésiés à l'uréthane (1,80 g/kg, i.p.), trachéotomisés et placés en décubitus dorsal. La compliance et la résistance pulmonaires ont été calculées selon Amdur et Mead (1958) dans les conditions que nous avons précisées précédemment.

3. Les substances utilisées ont été, en dehors des anesthésiques sus-mentionnés, le chlorure d'acétylcholine et le sulfate d'atropine. Les doses sont exprimées en sels.

RESULTATS

1. Actions bronchopulmonaires de l'acétylcholine chez le Chien. Réactivité en fonction de l'anesthésique utilisé :

La figure 10 illustre les effets de l'acétylcholine sur les résistance et compliance pulmonaires, la fréquence respiratoire et la pression artérielle moyenne du Chien anesthésié selon les 4 modalités précédemment définies :

1) Sur le plan qualitatif, l'action de l'acétylcholine sur les différents paramètres étudiés apparaît identique. L'acétylcholine accroît la résistance pulmonaire et diminue la compliance, ce qui traduit son action bronchoconstrictrice. On observe simultanément une augmentation de la fréquence respiratoire et une chute de la pression artérielle moyenne.

2) Sur le plan quantitatif, on observe des différences importantes en fonction de l'anesthésique. C'est avec le chloralose, le mébubarbital ou l'association de ces deux substances que l'action bronchopulmonaire de l'acétylcholine est la plus importante ; l'intensité des effets est approximativement égale, quel que soit le type d'anesthésie utilisé. Au contraire, avec l'uréthane, l'augmentation de la résistance pulmonaire, la diminution de la compliance et l'accroissement de la fréquence respiratoire sont beaucoup moins importants qu'avec les autres anesthésiques et la différence observée est significative (test t de Student en série appariée).

2. Actions bronchopulmonaires de l'acétylcholine chez le Cobaye :

Tout comme chez le Chien, l'action bronchopulmonaire de l'acétylcholine se traduit chez le Cobaye par une augmentation de la résistance pulmonaire et une diminution de la compliance (figure 11). Les effets obtenus sont, à doses égales, comparables à ceux observés chez le Chien : par exemple, à la dose de 30 $\mu\text{g/kg}$, la résistance dynamique est, dans les deux espèces, approximativement accrue de

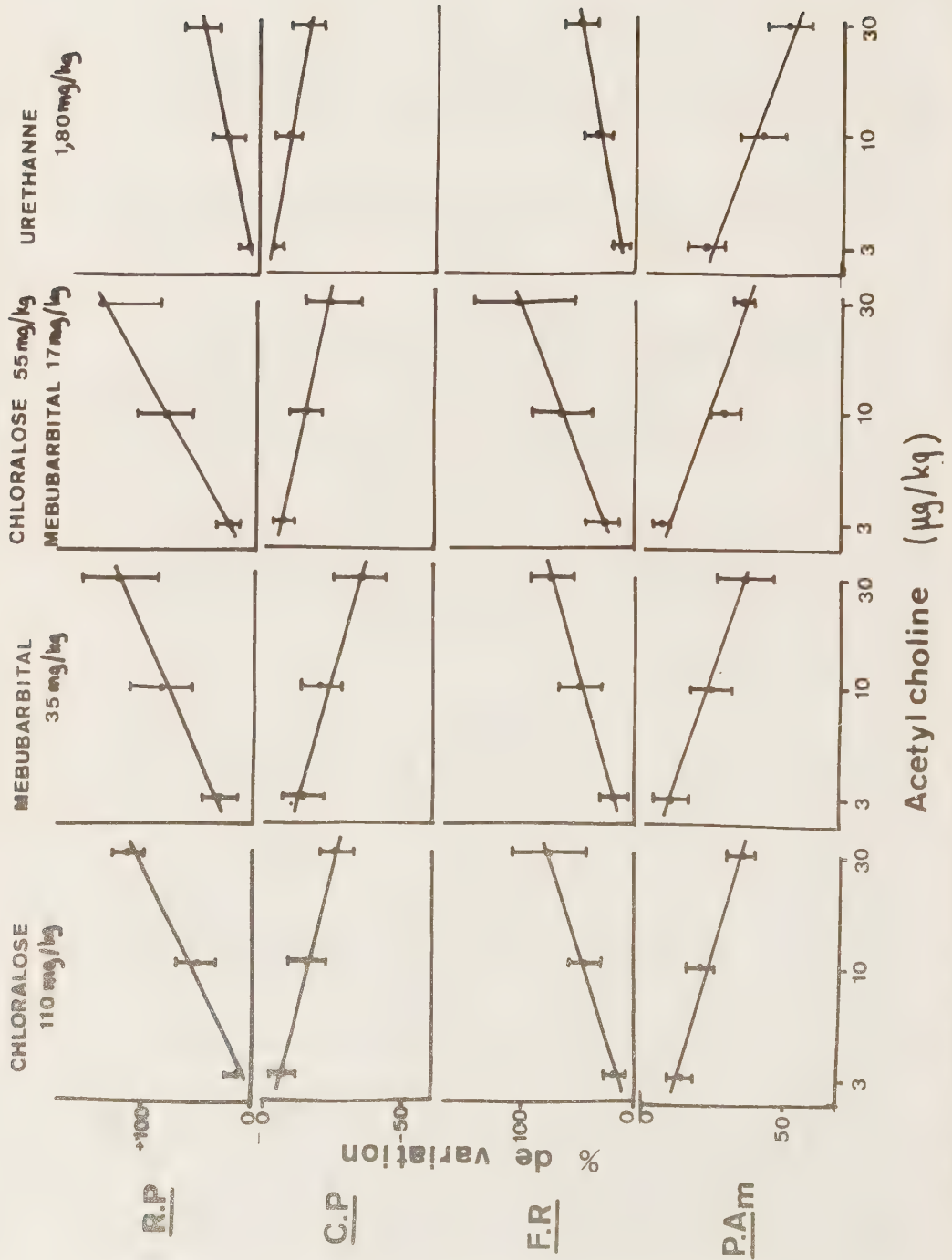


Figure 10 - Actions de l'acétylcholine sur la mécanique ventilatoire et la pression artérielle du Chien au cours de différents types d'anesthésies.

100 p.100 et la compliance pulmonaire diminuée d'environ 30 p.100.

3. Actions propres de l'Atropine :

L'atropine diminue la résistance pulmonaire de $14,5 \pm 3,5$ p.100 chez le Chien anesthésié au chloralose (110 mg/kg, i.v.) et de $8,6 \pm 2,9$ p.100 chez le Cobaye. Dans les deux cas, cet effet est significatif ($p < 0.01$). Par contre, la compliance pulmonaire n'est modifiée de manière significative ni chez le Chien, ni chez le Cobaye (variations respectives de $-4,1 \pm 5,0$ et de $+0,27 \pm 4,5$ p.100).

4. Action de l'atropine sur les effets bronchopulmonaires de l'acétylcholine :

Quelques expériences réalisées chez le Chien et le Cobaye nous ont permis de constater qu'à la dose de 30 $\mu\text{g/kg}$, l'atropine abolit de manière presque complète les effets de 30 $\mu\text{g/kg}$ d'acétylcholine. L'inhibition totale étant obtenue chez tous les animaux avec 100 $\mu\text{g/kg}$ d'atropine.

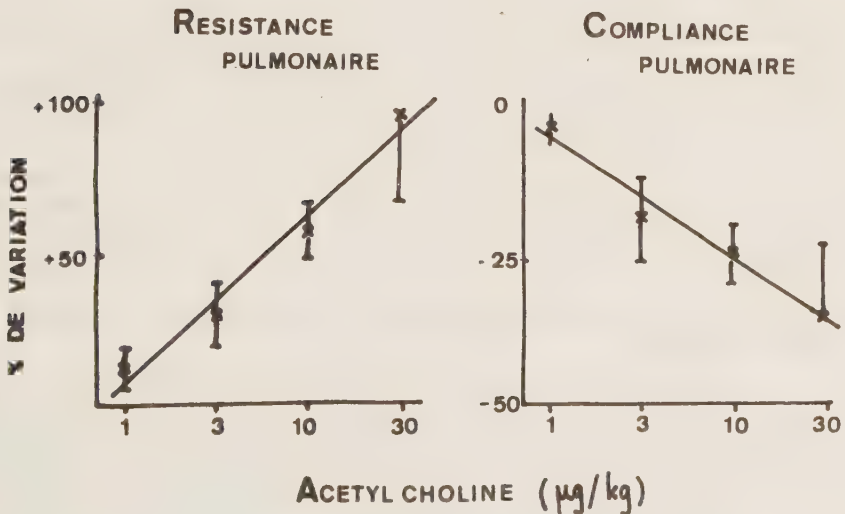


Figure 11 : Action de l'acétylcholine sur les compliance et résistance pulmonaires chez le Cobaye.

DISCUSSION

1. Action de l'acétylcholine sur la résistance pulmonaire :

Les augmentations de résistance pulmonaire et les diminutions de compliançe que nous avons observées sous l'influence de l'acétylcholine tant chez le Chien que chez le Cobaye confirment les résultats antérieurs de Colgan (1964) et de Lülling et coll. (1967) chez le Chien.

L'augmentation de résistance pulmonaire induite par l'acétylcholine est liée essentiellement à l'action contracturante exercée par cette substance au niveau des fibres musculaires lisses situées tout au long des bronches et bronchioles. Il en résulte une diminution du diamètre des voies aériennes, à l'origine de l'accroissement de la résistance pulmonaire. Il semble que l'action vasculaire de l'acétylcholine intervienne également dans l'augmentation de résistance (Aviado, 1965) : la vasodilatation entraîne en effet une congestion de la muqueuse et une augmentation de son épaisseur ; il en résulte une réduction de la lumière des voies aériennes, qui concourt à l'augmentation de résistance.

2. Action de l'acétylcholine sur la compliançe pulmonaire :

La diminution de compliançe pulmonaire induite par l'acétylcholine semble être essentiellement la conséquence de l'action exercée par cette substance au niveau des fibres musculaires lisses des voies aériennes. Elle résulte alors de l'atélectasie secondaire à la fermeture de certains espaces aériens, ou de la distension des espaces alvéolaires dont les conduits sont les plus perméables (Colgan, 1964, Nadel et coll., 1964, Petit, 1966, Colebath et coll., 1966). Cependant, on ne peut exclure parmi les facteurs susceptibles de diminuer la compliançe, l'action vasculaire de l'acétylcholine, et ses effets sur la substance tensio-active. Enfin, l'augmentation de la fréquence respiratoire aggrave la diminution de compliançe, mais en est aussi la conséquence (Widdicombe, 1961, Petit, 1966).

3. Influence de l'anesthésique sur la réactivité du Chien à l'acétylcholine :

La comparaison de la réactivité du Chien anesthésié selon les différentes modalités retenues montre que la bronchoconstriction induite par l'acétylcholine est significativement moins intense au cours de l'anesthésie réalisée par l'uréthane. Il est peut-être possible d'attribuer cette différence à l'acidose importante que nous avons observée au cours de cette anesthésie. L'influence de ce déséquilibre acidobasique se situerait au niveau du récepteur,

ou des systèmes biochimiques liés à l'effecteur, et non pas à une destruction plus rapide de l'acétylcholine au niveau du plasma. En effet, l'acidose diminue l'activité des choline-estérases plasmatiques (Nahas, 1971).

4. Actions bronchopulmonaires de l'atropine :

L'atropine abaisse les valeurs de la résistance pulmonaire, tant chez le Chien que chez le Cobaye. Par contre, la compliance n'est pas modifiée. Ces résultats confirment ceux de Severinghaus et Stupfel (1955) et de Don et Robson (1965). Ils mettent en évidence l'importance du tonus parasympathique au niveau des voies aériennes et sont comparables à ceux obtenus après bivagotomie (Severinghaus et Stupfel, 1955, Green et Widdicombe, 1966).

x x

x

III - EFFETS BRONCHOPULMONAIRES DE L'HISTAMINE

Les effets de l'histamine sur les résistance et compliance pulmonaires tant chez l'Homme (Petit, 1966) que chez le Chien (Severinghaus et Stupfel, 1955, Colgan, 1964, Lülling et coll., 1967, Diamond, 1967), le Chat (Nadel et coll., 1964, Colebath et coll., 1964) ou le Cobaye (Marcelle, 1970, Mills et Widdicombe, 1970) sont actuellement bien établis. La diminution de compliance et l'augmentation de résistance engendrées par cette substance peuvent être mises en évidence à la suite d'administrations réalisées aussi bien par voie veineuse que sous forme d'aérosol.

Dans le présent chapitre, nous étudierons la réactivité du Chien aux effets bronchopulmonaires de l'histamine au cours de différents états d'anesthésie, comparativement à l'action exercée par cette substance sur la pression artérielle. Par ailleurs, nous déterminerons les influences exercées par l'atropine et la mépyramine vis-à-vis des effets de l'histamine.

Enfin, en ce qui concerne le Cobaye, nous avons précisé l'action de l'histamine sur chacun des paramètres bronchopulmonaires et ventilatoires et étudié qualitativement et quantitativement l'antagonisme histamine - mépyramine.

METHODES

1. Six chiens bâtards, de l'un ou l'autre sexe et pesant de 10 à 16 kg, ont été utilisés. Chacun des animaux a fait l'objet de trois expériences réalisées chacune avec l'un des anesthésiques suivants : mébubarbital (35 mg/kg, i.v.), chloralose (110 mg/kg, i.v.), uréthane (1,80 g/kg, i.v.). Quatre autres chiens ont aussi fait l'objet d'une étude spéciale réalisée au moyen de l'association mébubarbital (17 mg/kg, i.v.) - chloralose (55 mg/kg, i.v.). Les

animaux, placés en décubitus dorsal, respirent spontanément. La pression artérielle a été mesurée en continu à l'artère fémorale au moyen d'un capteur de pression Hewlett Packard 267 AC. Les résistance et compliance pulmonaires ont été calculées selon Amdur et Mead (1958) à partir des tracés du débit aérien, de la pression transpulmonaire et du volume courant, obtenus dans les conditions que nous avons précédemment précisées.

2. Treize cobayes mâles, pesant de 400 à 600 g, ont été anesthésiés à l'uréthane (1,80 g/kg, i.p.), trachéotomisés et placés en décubitus dorsal. La compliance et la résistance pulmonaires ont été calculées selon Amdur et Mead (1958) dans les conditions que nous avons déjà précisées. L'évaluation quantitative de l'antagonisme histamine-mépyramine a été obtenue par le calcul des pA_{10} selon Arunlakshana et Schild (1959) à partir des droites de régression (log rapport de doses de l'agoniste en présence et en absence d'antagoniste - 1) par rapport aux concentrations molaires d'antagoniste.

3. Les substances utilisées, en dehors des anesthésiques sus-mentionnés, sont le dichlorhydrate d'histamine, le maléate de mépyramine et le sulfate d'atropine. Toutes ont été dissoutes dans le soluté de chlorure de sodium à 9 p.1000 et administrées par voie veineuse (veines saphène externe chez le Chien et jugulaire chez le Cobaye). Les doses sont exprimées en sels.

RESULTATS

1. Actions bronchopulmonaires de l'histamine chez le Chien. Réactivité de cet animal en fonction de l'agent anesthésique utilisé :

La figure 12 illustre l'action de l'histamine sur les résistance et compliance pulmonaires, sur la fréquence respiratoire et sur la pression artérielle moyenne chez le Chien, au cours d'anesthésies réalisées selon les quatre modalités sus-mentionnées. La figure 6 (chapitre III, page) représente l'action de 10 $\mu\text{g/kg}$ d'histamine sur l'un des animaux anesthésié par le chloralose.

Quel que soit l'anesthésique utilisé, l'histamine accroît la résistance pulmonaire et diminue la compliance pulmonaire. Les actions observées sont particulièrement importantes puisque l'augmentation du premier paramètre peut atteindre 300 à 350 p.100 et la diminution du second 45 à 50 p.100 à la dose de 30 $\mu\text{g/kg}$. Dans la limite des doses étudiées, les relations dose-action sont de type linéaire. L'action de l'histamine sur les paramètres de la

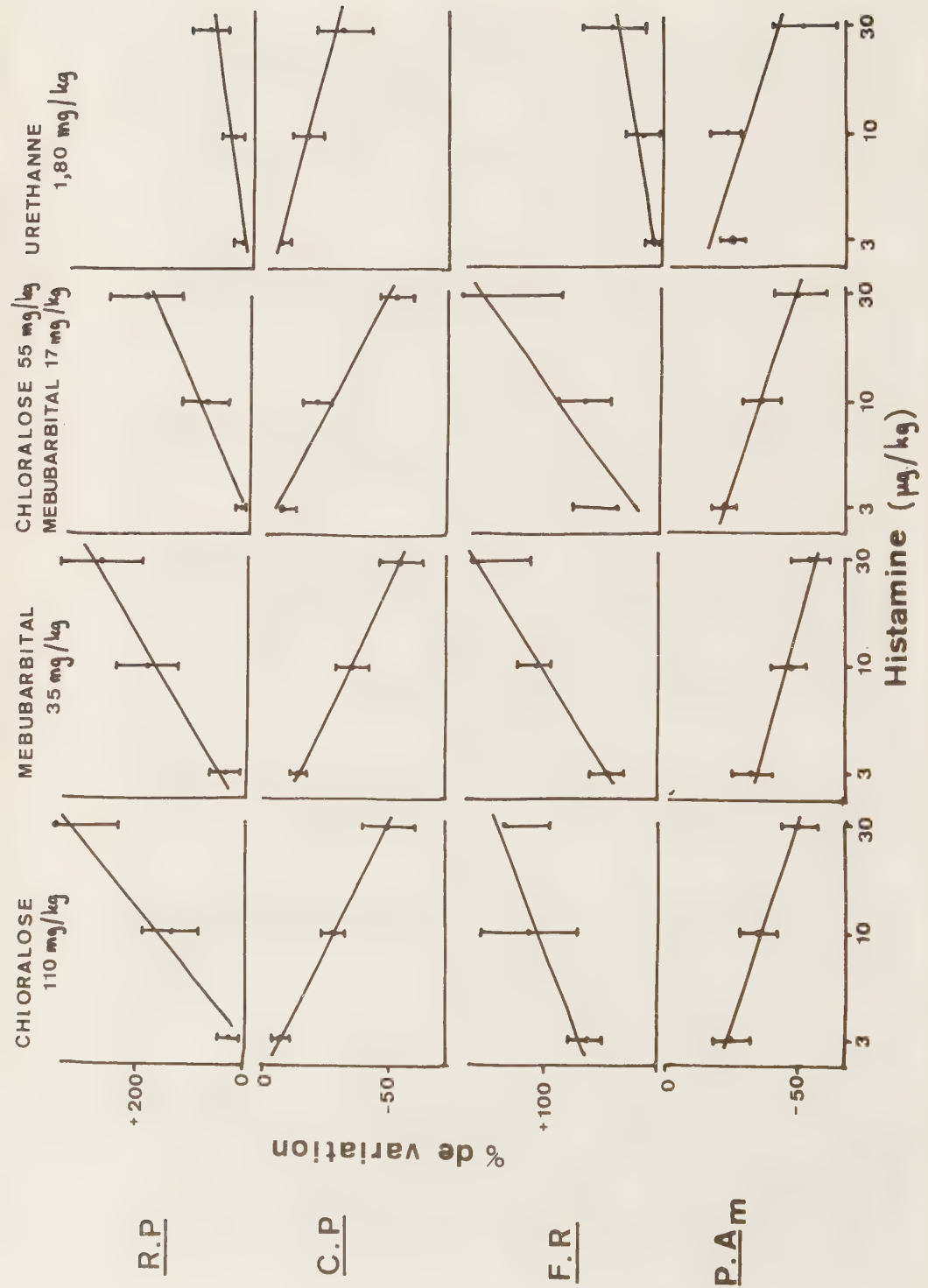


Figure 12 - Actions de l'Histamine sur les paramètres de la mécanique ventilatoire et la pression artérielle du Chien au cours de différents types d'anesthésie.

mécanique ventilatoire n'est pas significativement différente lorsque les chiens sont anesthésiés par le mébubarbital, le chloralose ou l'association de ces deux substances. Par contre, avec l'uréthane, la réactivité des animaux est considérablement amoindrie et la différence est significative par rapport au mébubarbital ou au chloralose (test t de Student en séries appariées). Alors qu'avec ces deux dernières substances, la résistance est approximativement multipliée par 4 à 5, à la dose de 30 $\mu\text{g/kg}$, avec l'uréthane, elle ne l'est que par 2. Une comparaison en série appariée n'a pu être réalisée avec les animaux anesthésiés par l'association mébubarbital - chloralose puisque les lots d'animaux sont différents.

L'histamine entraîne une augmentation de la fréquence respiratoire. L'intensité de cet accroissement est parallèle à celui de l'augmentation de la résistance pulmonaire ou à la diminution de compliance. Comme pour ces deux derniers paramètres, il est faible chez le Chien anesthésié à l'uréthane. De plus, les variations individuelles apparaissent importantes.

Enfin, l'histamine diminue la pression artérielle chez le Chien, et l'on n'observe pas de différence significative selon l'agent anesthésique utilisé.

2. Action de l'histamine chez le Cobaye :

La figure 13 montre que chez le Cobaye, l'augmentation de résistance pulmonaire induite par l'histamine est, pour des doses similaires sensiblement moins importante que celle observée chez le Chien. Par contre, la diminution de compliance apparaît beaucoup plus importante. Enfin, les variations de la fréquence ventilatoire sont sensiblement identiques.

3. Antagonisme mépyramine - histamine chez le Chien :

La figure 14 montre que la mépyramine, à des doses allant de 30 μg à 1 mg/kg, s'oppose aux effets respiratoires et vasculaires de l'histamine (10 $\mu\text{g/kg}$). Les effets respiratoires sont les plus sensibles à l'action antagoniste de la mépyramine : ainsi : l'administration de 100 $\mu\text{g/kg}$ de mépyramine supprime presque totalement la bronchoconstriction alors que l'hypotension histaminique est encore marquée après 1 mg/kg de mépyramine. D'autre part, la figure 14 fait apparaître que l'action de l'histamine sur la durée du cycle respiratoire est plus difficilement antagonisée que celle exercée par cette substance sur les compliance et résistance dynamique pulmonaires.

4. Antagonisme mépyramine - histamine chez le Cobaye :

La figure 13 représente les courbes dose-action obtenues avec l'histamine (1 à 100 $\mu\text{g/kg}$, i.v.) administrée seule ou en présence de doses croissantes de mépyramine (3 à 143 $\mu\text{g/kg}$ en doses cumulatives) pour la durée du cycle respiratoire, la compliance pulmonaire et les résistances dynamiques. Seules, les courbes dose-action de ce dernier paramètre sont déplacées de manière parallèle vers la droite sous l'influence de doses croissantes d'antagoniste, ce qui traduit l'existence d'un antagonisme de type compétitif. La droite de régression a une pente de 1,08 et la pA_{10} calculée est de 7,50 (maléate de mépyramine). En ce qui concerne les deux autres paramètres, l'antagonisme n'est pas du type compétitif, car si les courbes sont bien déplacées vers la droite, elles ne le sont pas d'une manière parallèle puisque les valeurs maximales sont diminuées.

5. Action de l'atropine sur les effets bronchopulmonaires et vasculaires de l'histamine :

Chez le Chien, l'atropine diminue l'intensité des effets bronchopulmonaires de l'histamine ; cette action est significative en ce qui concerne la résistance pulmonaire ($p < 0.01$). Au contraire, la diminution de pression artérielle est accrue par un prétraitement par l'atropine (Tableau XII).

	COMPLIANCE PULMONAIRE	RESISTANCE PULMONAIRE	FREQUENCE RESPIRATOIRE	PRESSION ARTERIELLE
TEMOINS	-36,4 $\pm$ 9,2	+144,2 $\pm$ 18,8	+160,7 $\pm$ 74,0	-18,2 $\pm$ 5,4
ATROPINE (1 mg/kg)	-23,4 $\pm$ 8,1	+68,0 $\pm$ 22,2*	+129,4 $\pm$ 97,6	-28,6 $\pm$ 6,2

* : différence significative par rapport au témoin ($p < 0.01$)

TABLEAU XII

Action de l'Atropine (1 mg/kg) sur les effets bronchopulmonaires et vasculaires de l'histamine (20 $\mu\text{g/kg}$) chez le Chien. L'expérimentation a été réalisée sur 5 animaux ; chaque valeur représente le pourcentage de variation (moyenne $\pm$ écart type).

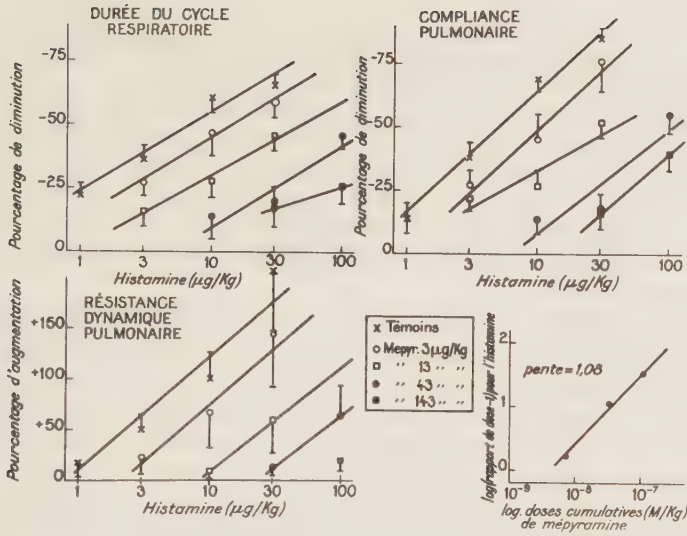


Figure 13 : Antagonisme Histamine - Mépyramine chez le Cobaye.

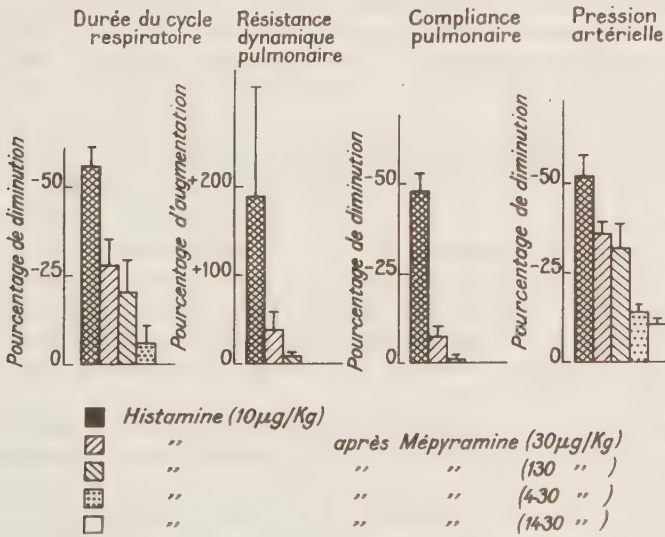


Figure 14 : Antagonisme Histamine - Mépyramine chez le Chien.

DISCUSSION

1. Action de l'histamine sur la résistance pulmonaire :

L'accroissement de résistance pulmonaire induit par l'histamine a déjà été largement décrit dans la littérature (voir introduction). Il est dû principalement à l'action de cette substance sur les récepteurs qui lui sont spécifiques au niveau de la musculature lisse de l'arbre trachéobronchique. La contracture qui en résulte est à l'origine d'une diminution du diamètre des voies aériennes dont nous avons vu le rôle dans le déterminisme de la résistance pulmonaire.

Cependant, cette action directe semble accompagnée d'un effet indirect, de nature cholinergique, puisque chez le Chien, la bronchoconstriction histaminique est diminuée de manière significative par un prétraitement à l'atropine. Ces résultats confirment ceux de De Latona et coll. (1961) et de De Kock et coll. (1966) chez le Chien également. Il en est de même chez l'Homme (Bouhuys et coll., 1960), le Chat (Nadel, 1965), le Lapin (Karczewski et Widdicombe, 1969 a) et le Cobaye (Mills et Widdicombe, 1970). Cependant, dans cette dernière espèce, Koller (1967 a, b, 1968) n'observe pas de modifications de l'action bronchoconstrictrice de l'histamine par l'atropine.

Cette action cholinergique indirecte serait secondaire à l'action de l'histamine sur la musculature lisse, et résulterait, selon Mills et Widdicombe (1970), de la stimulation de "récepteurs à l'irritation" situés dans l'épithélium des voies aériennes.

Les résultats que nous avons obtenus chez le Cobaye, concernant l'antagonisme histamine-mépyramine vont dans le sens de cette hypothèse. En effet, puisque l'antagonisme est de type compétitif direct, le phénomène étudié apparaît de nature simple ; la composante cholinergique semble donc secondaire à l'action de l'histamine au niveau des récepteurs qui lui sont spécifiques. L'inhibition de cette action primaire au niveau de la musculature lisse par la mépyramine entraîne parallèlement celle de cette composante secondaire.

Enfin, il faut savoir qu'une composante adrénergique tend à modérer partiellement l'action bronchoconstrictrice de l'histamine. En effet, l'histamine entraîne à partir de la médullosurrénale une libération de catécholamines qui, par leurs effets β -adrénergiques, modulent son action bronchoconstrictrice. Le fait qu'un prétraitement par le propranolol ou le practolol potentialise les effets bronchomoteurs de l'histamine (Mc Culloch et coll., 1967 a,

b, Wale et coll., 1969, Burden et coll., 1971) en apporte la confirmation.

La comparaison de l'action de l'histamine sur les résistance et compliance pulmonaires en regard de celle de l'acétylcholine sur les mêmes paramètres montre que l'histamine agit sans doute sur des voies aériennes plus distales, notamment au niveau des sphincters préalvéolaires. La contracture de ces derniers étant, comme nous l'avons vu, à l'origine d'une diminution indirecte de la compliance. Ces résultats sont en accord avec ceux de Comroe (1967) et confirment les travaux de Nadel et coll. (1964).

2. Action de l'histamine sur la compliance pulmonaire :

Le caractère non compétitif de l'antagonisme histamine - mépyramine montre que la diminution de compliance induite par l'histamine est un phénomène complexe dans lequel plusieurs facteurs sont impliqués.

On peut envisager en premier lieu que la diminution de compliance est la conséquence de la contracture des fibres lisses. Celle-ci peut déterminer la fermeture de certains espaces alvéolaires ou une très importante augmentation de la résistance de certains conduits aériens. La diminution de compliance peut ainsi apparaître comme secondaire à l'atélectasie qui résulte du premier de ces effets, la diminution du volume pulmonaire s'accompagnant d'une diminution de compliance (Caro et coll., 1960). De plus, par suite de l'augmentation très marquée de la résistance de certains conduits aériens, les espaces alvéolaires dont les conduits sont plus perméables sont alors soumis à des distensions plus grandes de sorte que la compliance globale de l'ensemble du poumon (celle que l'on mesure) paraît diminuée (Colgan, 1964, Nadel et coll., 1964, Petit, 1966, Colebath et coll., 1966).

Nos résultats montrent qu'à côté de cette action sur la fibre lisse, il existe d'autres composantes qui ne sont pas antagonisées avec la même vigueur par la mépyramine et dont le rôle apparaît important. Sans pouvoir les quantifier, on peut mentionner :

- la modification du volume sanguin pulmonaire.
- les modifications du surfactant pulmonaire : on peut envisager que l'histamine, qui provoque une exsudation plasmatique vers les tissus au niveau de la grande circulation, pourrait entraîner le même phénomène au niveau pulmonaire chez le Cobaye (Visscher, 1956). Par contre chez le Chien, ce mécanisme ne semble pas devoir être retenu (Visscher, 1956, Goetzman et Visscher, 1969).

- l'augmentation de la fréquence respiratoire qui aggrave certainement la diminution de compliance pulmonaire

(Petit, 1966), mais qui en est aussi la conséquence, au moins partiellement.

3. Action de l'histamine sur la fréquence respiratoire :

L'étude de l'antagonisme mépyramine - histamine sur la fréquence respiratoire fait apparaître que, comme dans le cas de la compliance, plusieurs facteurs sont à l'origine de l'augmentation de la fréquence respiratoire, notamment :

- la diminution de compliance pulmonaire : la fermeture de certains espaces alvéolaires, ou l'augmentation de la résistance aérienne des conduits correspondants entraîne une plus grande distension des voies aériennes plus proximales, et par conséquent une activation plus grande des récepteurs à l'étirement précisément situés au niveau de ces voies. Cette activation entraîne une inhibition plus précoce de l'inspiration, donc une respiration plus rapide et moins profonde (Comroe, 1967). La mise en jeu du parasympathique qui en résulte n'est d'ailleurs augmentée que si la compliance pulmonaire diminue (Widdicombe, 1961). De même, l'atropine s'oppose, au moins en partie, aux perturbations ventilatoires engendrées par l'histamine (Koller, 1967 a, b, 1968, Mills et Widdicombe, 1970).

- la stimulation des récepteurs J, intra-alvéolaires à l'origine d'une activation du réflexe de Hering-Breuer (Widdicombe, 1971).

- la diminution de pression artérielle (Comroe, 1967).

- la modification de la P_aCO_2 , qui est augmentée, et de la P_aO_2 qui est diminuée (Diamond, 1967 b, Duchêne-Marullaz et coll., 1968).

Il apparaît alors clairement que l'antagonisme histamine - antihistaminique en ce qui concerne la fréquence respiratoire ne peut être de type compétitif, puisque la mépyramine agit différemment sur chacun de ces facteurs. En effet, les modifications des pressions partielles des gaz du sang sont la conséquence d'une action complexe portant sur les résistances aériennes, la compliance pulmonaire, et peut-être aussi sur la circulation pulmonaire ; l'intensité de l'action vasculaire est encore importante quand les phénomènes bronchoconstricteurs ont disparu ; enfin, pour ce qui est de la compliance pulmonaire, nous avons montré que l'antagonisme n'est pas de type compétitif.

4. Influence de l'anesthésie sur la réactivité du Chien à l'histamine :

La comparaison de la réactivité du Chien au cours de différentes modalités d'anesthésie retenues montre que l'intensité des effets de l'histamine sur la mécanique

ventilatoire n'est pas significativement différente lorsque les animaux sont anesthésiés par le chloralose, le mébubarbital, ou l'association de ces deux substances. Par contre, avec l'uréthane, ces effets sont très largement atténués. Là encore, l'acidose métabolique induite par cet anesthésique, que nous avons précédemment décrite (Chapitre V) et dont nous avons montré le caractère persistant, pourrait être retenue comme étant à l'origine de cette différence.

x x

x

CONCLUSIONS

1. L'isoprénaline diminue de manière importante la résistance pulmonaire. Par contre, elle n'entraîne qu'une augmentation modérée et inconstante de la compliance pulmonaire. La relation dose-action est linéaire dans le cas de la résistance pulmonaire, elle ne l'est pas pour ce qui est de la compliance. Ces résultats soulignent l'intérêt de la technique proposée qui permet de mettre en évidence des modifications très différentes de chacun des 2 paramètres de la mécanique ventilatoire. Ils permettent également d'envisager l'étude de l'action antagoniste des inhibiteurs β -adrénergiques sur le premier de ces paramètres dont les variations sont le reflet de l'action de l'isoprénaline sur les seuls récepteurs β -adrénergiques. Il n'en va pas de même pour ce qui est de la compliance dont les variations sont la résultante de nombreux facteurs dont il est difficile de préciser l'importance respective.

2. L'acétylcholine et l'histamine augmentent la résistance pulmonaire et diminuent la compliance, ce qui traduit leurs actions bronchoconstrictrices.

a) L'augmentation de résistance pulmonaire paraît être dans le cas de l'acétylcholine la conséquence de la seule contracture des fibres musculaires lisses. Par contre, la bronchoconstriction engendrée par l'histamine met en jeu plusieurs facteurs, dont le principal résulte de la stimulation des récepteurs histaminergiques du muscle bronchique et est inhibé de manière compétitive par la mépyramine.

Un second facteur, impliqué dans la bronchoconstriction histaminique, et qui paraît être la conséquence du premier, est de nature cholinergique. En effet, l'atropine s'oppose, au moins partiellement, à l'accroissement de résistance pulmonaire engendrée par l'histamine.

b) Les diminutions de compliance pulmonaire observées sous l'influence de l'acétylcholine et de l'histamine paraissent être dans les deux cas la résultante de très nombreux facteurs. Parmi ceux-ci, le plus important est probablement constitué par l'action contracturante exercée par les agents bronchoconstricteurs sur les fibres lisses bronchiques.

Le fait que la réduction de compliance pulmonaire est plus prononcé avec l'histamine qu'avec l'acétylcholine pour des augmentations identiques de résistance pulmonaire, indique que l'histamine exerce son action sur les bronches à un niveau plus distal que l'acétylcholine, en particulier au niveau des sphincters alvéolaires.

3. En ce qui concerne l'influence exercée par la nature de l'anesthésique utilisé sur la réactivité du Chien aux différentes substances bronchomotrices, il apparaît que l'uréthane engendre chez le Chien une diminution considérable des réponses, tant aux agents bronchoconstricteurs (histamine, acétylcholine) qu'aux agents bronchodilatateurs (isoprénaline). Cette différence semble devoir être attribuée à l'acidose importante qui se développe au cours de cette anesthésie. Ces résultats nous ont par conséquent conduit à écarter l'usage de cet anesthésique pour la suite de nos expériences et à retenir indifféremment le chloralose ou le mébubarbital, puisque l'influence qu'ils exercent sur la mécanique ventilatoire est sensiblement identique.

3e partie

ETUDE DE L'ACTION BRONCHOPULMONAIRE
DES INHIBITEURS β ADRENERGIQUES

INTRODUCTION

La première substance β -adrénolytique a été décrite en 1958 par Powell et Slater (1958). Il s'agissait du dichloro-isoprotérénol (DCI). Rapidement, il apparut que le DCI n'était pas seulement un antagoniste des récepteurs β -adrénergiques, mais jouait aussi à leur niveau un rôle d'agoniste partiel. D'autres inhibiteurs β -adrénergiques lui ont depuis succédé, notamment :

- le pronéthanol (Black et Stephenson, 1962),
- l'INPEA (Teotino et coll., 1963),
- le propranolol (Black et coll., 1964),
- le sotalol, ou MJ 1999 (Larsen et Lish, 1964).

Le propranolol, en raison de son activité plus puissante, a trouvé de nombreuses applications, tant pharmacologiques dans l'analyse des mécanismes adrénergiques, que cliniques, notamment dans le traitement de l'angor, de diverses arythmies ou tachycardies.

Mais rapidement, les inconvénients du propranolol liés essentiellement à son action dépressive cardiaque, mais aussi au blocage non sélectif de l'ensemble des récepteurs β -adrénergiques, conduisirent à la recherche de molécules nouvelles,

- les unes, plus actives et moins dépressives, parmi lesquelles on peut citer :

- . le prinodolol (Saameli, 1967),
- . l'alprénolol (Ablad et coll., 1967),
- . l'oxprénolol (Brunner et coll., 1968),
- . le SD 2124-01 (Boissier et coll., 1970) ;

- les autres, sélectives des effets cardiaques β -adrénergiques, comme

- . le practolol (Dunlop et Shanks, 1968).

L'introduction de ce type d'inhibiteurs β -adrénergiques sélectifs cardiaques, succédant à celle d'inhibiteurs sélectifs des actions vasculaires de l'isopréna-

line (butoxamine, Lévy, 1966 a, dérivés de la méthoxamine, 1964, 1966 a, b) confirma la classification de Lands et coll. (1967) des récepteurs β -adrénergiques en deux sous-groupes : β_1 pour les récepteurs du coeur et des métabolismes, et β_2 pour les récepteurs vasculaires.

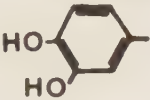
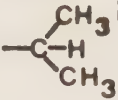
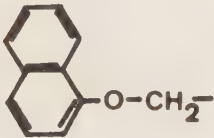
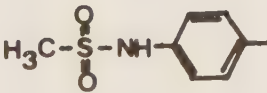
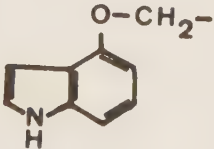
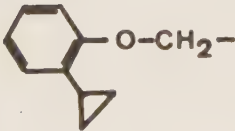
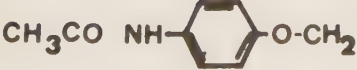
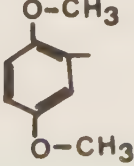
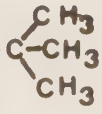
Classiquement, les récepteurs pulmonaires sont classés dans le sous-groupe β_2 , mais cette place semble actuellement remise en cause par les travaux de Wale et coll. (1969) sur l'animal entier et de Bristow et coll. (1970) sur organes isolés.

L'action pulmonaire des inhibiteurs β -adrénergiques ayant été très peu étudiée jusqu'à présent, nous nous sommes attaché à approfondir cet aspect de leurs effets pharmacologiques.

1 - Nous avons tout d'abord entrepris une étude comparative de l'action bronchopulmonaire propre de six inhibiteurs β -adrénergiques, différant les uns des autres par leurs effets dépresseurs propres, leur éventuel caractère sélectif, leur activité β -stimulante intrinsèque et leur pouvoir β -adrénolytique.

2 - Nous avons ensuite examiné l'antagonisme exercé vis-à-vis des effets bronchopulmonaires de l'isoprénaline par trois inhibiteurs β -adrénergiques, l'un polyvalent (propranolol), les autres, sélectifs des effets de l'isoprénaline soit au niveau du coeur (practolol) soit au niveau des vaisseaux (butoxamine), dans le but de préciser la place des récepteurs β -adrénergiques des bronches parmi les sous-groupes β_1 et β_2 .

3 - Enfin, nous avons étudié le mécanisme de l'interaction s'exerçant entre les inhibiteurs β -adrénergiques et les anesthésiques volatils au niveau bronchopulmonaire. En effet, l'association de deux substances appartenant chacune à l'un de ces 2 groupes, induit un bronchospasme intense, dont les conséquences pratiques sont importantes en anesthésiologie.

$ \begin{array}{c} \boxed{R_2} \\ \\ \boxed{R_1} \text{CH} - \text{CH} - \text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{H} \\ \searrow \boxed{R_3} \end{array} \\ \\ \text{OH} \end{array} $			
$\boxed{R_1}$	$\boxed{R_2}$	$\boxed{R_3}$	
	-H		ISOPRENALINE
	»	»	PROPRANOLÒL
	»	»	SOTALOL
	»	»	PRINODOLOL
	»	»	PROCINOLOL (SD 2124 01)
	»	»	PRACTOLOL
	CH ₃		BUTOXAMINE

C H A P I T R E V I I I

ACTIONS PROPRES DE QUELQUES INHIBITEURS β - ADRENERGIQUES

AU NIVEAU DE L'ARBRE TRACHEOBRONCHIQUE DU COBAYE

Dès 1964, les propriétés bronchoconstrictrices du propranolol ont été décrites par Mc Neill qui a observé que cette substance diminue le V.E.M.S. chez l'asthmatique. Par ailleurs, chez le Cobaye, Herxheimer (1967) a observé l'apparition d'une dyspnée lorsque le propranolol est administré en aérosol. Enfin, l'étude de cette substance sur les résistances pulmonaires n'a été entreprise que plus récemment, tant chez l'Homme (Mc Neill et Ingram, 1966, Mac Donald et coll., 1967) que chez le Chien (Oskoui et Aviado, 1969) et a montré une augmentation de ces dernières. Le practolol (ICI 50 172), à la différence du propranolol, apparaît considérablement moins bronchoconstricteur chez le sujet asthmatique (Mac Donald et Mc Neill, 1968). Il en est de même, mais dans une moindre mesure, pour l'oxprénolol et l'alprénolol (Beumer, 1969).

L'étude de l'action propre des inhibiteurs β -adrénergiques sur les paramètres de la mécanique ventilatoire étant par conséquent restreinte, nous avons entrepris dans le présent travail de comparer les effets exercés par six inhibiteurs β -adrénergiques sur la compliance et la résistance pulmonaires chez le Cobaye. Les substances utilisées ont été le propranolol et son isomère dextrogyre, le sotalol (MJ 1999), le prinodolol (LB 46), le practolol (ICI 50 172) et le SD 2124-01.

L'étude de l'action pulmonaire de ces substances a été réalisée comparativement à celle qu'elles exercent simultanément sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle. En particulier, nous avons recherché si l'effet dépresseur, (voire toxique), de certaines d'entre elles sur le système cardiovasculaire s'observait aussi au niveau de l'arbre trachéobronchique, en dépit des nom-

breuses différences, tant anatomiques que physiologiques qui distinguent ces deux systèmes.

METHODES

Des cobayes mâles, pesant de 400 à 600 g, sont anesthésiés à l'uréthane (1,25 g/kg, i.p.), trachéotomisés et placés en décubitus dorsal. Ils respirent spontanément. Les valeurs du volume courant et du débit aérien ont été déterminées par pléthysmographie, et celles de la pression intrathoracique par la mesure des pressions intrapleurale ou oesophagienne. Les calculs de la compliance et de la résistance pulmonaires ont été réalisés selon Mead et Amdur. La pression artérielle est mesurée à la carotide au moyen d'un capteur de pression Hewlett Packard 267 AC. La fréquence cardiaque a été déterminée à partir du tracé de la pression artérielle.

Le sotalol, le prinodolol, le practolol, le SD 2124-01 et le d-propranolol ont été étudiés chacun sur un groupe de 7 cobayes tandis que le dl-propranolol a été étudié sur deux lots de 7 animaux, respectivement aux doses de 0,01 à 3 mg/kg et de 0,3 à 10 mg/kg. Ces deux lots différaient significativement au départ en ce qui concerne les valeurs de la fréquence respiratoire et du volume courant, mais pas pour ce qui est des autres paramètres. La réactivité des animaux de ces deux groupes n'était pas significativement différente en ce qui concerne la fréquence cardiaque, la pression artérielle, la résistance pulmonaire et le volume par minute, mais l'était pour ce qui est de la compliance pulmonaire, de la fréquence respiratoire et du volume courant (Tableaux XIII et XIV).

Les substances ont été administrées par la veine jugulaire. Chacune des injections étant réalisée toutes les 2 min 30 sec. Les valeurs des différents paramètres ont été déterminées 2 minutes après l'injection de chacune des doses d'inhibiteur β et 2,15 et 30 minutes après la dernière des administrations.

Les doses sont exprimées en chlorhydrate pour le propranolol, le practolol, le sotalol, le SD 2124-01. Elles le sont en base pour le prinodolol, qui a été dissous dans le soluté de chlorure de sodium à 9 p.1000 par une quantité équivalente d'acide tartrique.

RESULTATS

I - FREQUENCE CARDIAQUE.

La figure 16 représente l'action des inhibiteurs β -adrénergiques sur la fréquence cardiaque du Cobaye, deux minutes après l'administration de chacune des doses de

FREQUENCE CARDIAQUE

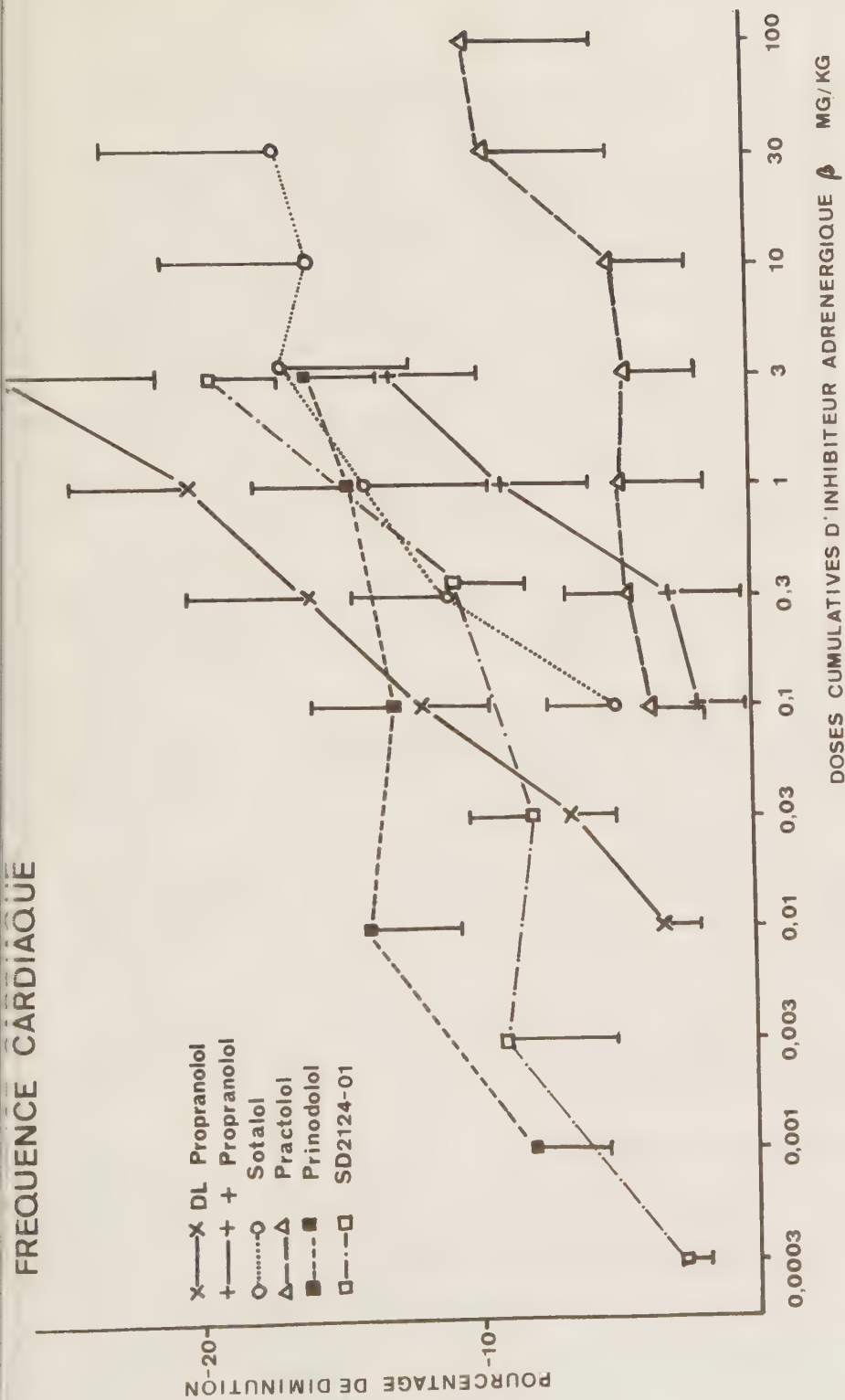


Figure 16 : Action de quelques inhibiteurs β -adrénergiques sur la fréquence cardiaque du Cobaye.

substance ; les tableaux XIII à XIX indiquent les effets observés pour l'ensemble des déterminations.

Le propranolol exerce une action bradycardisante qui s'accroît régulièrement après chacune des injections (Tableaux XIII et XIV). Aux doses de 30 à 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$, qui assurent un blocage des récepteurs β -adrénergiques, sans encore exercer d'action dépressive cardiaque, le dl-propranolol provoque une diminution de la fréquence cardiaque de l'ordre de 7 à 16 p.100. L'isomère dextrogyre du propranolol abaisse de manière significative le rythme cardiaque de 9,2 p.100 dès la dose de 1 mg/kg. Cet abaissement atteint des valeurs supérieures à 40 p.100 pour la dose de 10 mg/kg, ce qui est aussi le cas du racémique (Tableaux XIV et XV). L'action bradycardisante de ces substances se prolonge longtemps après leur administration (Tableaux XIII et XV), ce qui est aussi le cas de tous les autres inhibiteurs étudiés (Tableaux XVI à XIX).

Le sotalol diminue la fréquence cardiaque de 10 à 16 p.100 pour des doses allant de 0,3 à 3 mg/kg. Pour des doses plus élevées, cette action bradycardisante s'accroît légèrement pour atteindre 20 p.cent avec 100 mg/kg (Tableau XVI).

La diminution de fréquence cardiaque exercée par le prinodolol est significative dès la dose de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, mais contrairement au propranolol, celle-ci se maintient en plateau (12 à 16 p.100 de réduction) jusqu'à la dose de 3 mg/kg (Tableau XVII).

Le SD 2124-01 exerce une action peu importante par rapport aux autres inhibiteurs, puisque la diminution se situe entre 3 et 11 p.100 pour des doses de 0,3 à 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$, mais elle devient plus intense avec 3 mg/kg (Tableau XIX).

Enfin, le practolol est la seule substance qui n'abaisse pratiquement jamais de façon significative la fréquence cardiaque, sinon pour la dose de 100 mg/kg (Tableau XVIII).

II - RESISTANCE PULMONAIRE.

Les courbes illustrant l'augmentation de la résistance pulmonaire sous l'influence de doses croissantes des inhibiteurs β présentent de grandes similitudes avec celles de l'effet bradycardisant (figure 17).

Ainsi, le propranolol accroît progressivement la résistance pulmonaire ; jusqu'à la dose de 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$, l'augmentation est de l'ordre de 6 à 16 p.100 ; celle-ci devient très importante (32,5 p.100) lorsqu'on administre

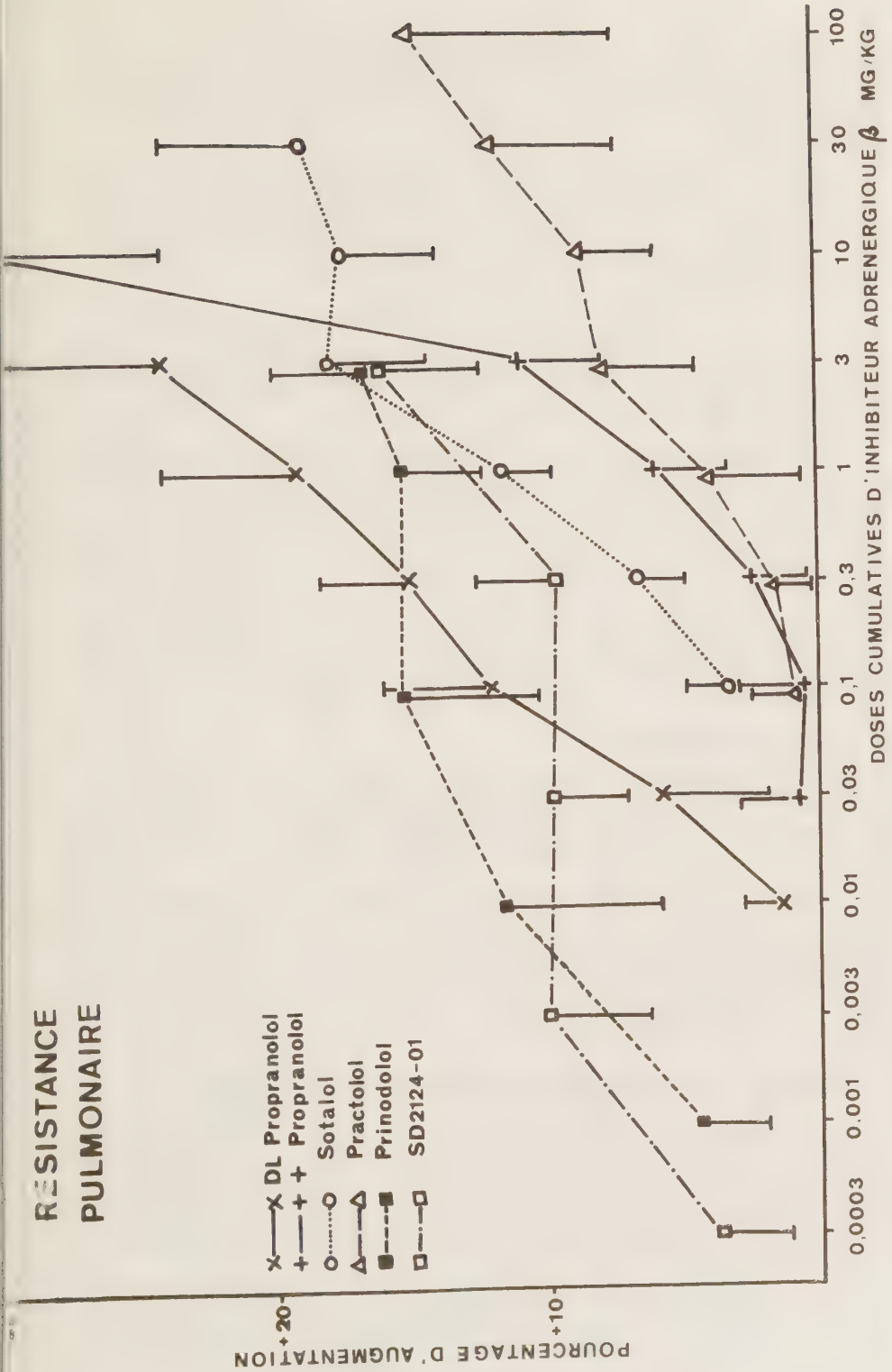


Figure 17 : Action de quelques inhibiteurs β -adrénergiques sur la résistance pulmonaire du Cobaye.

10 mg/kg de cette substance ; l'isomère dextrogyre du propranolol exerce aussi une action bronchoconstrictrice importante et significative pour des doses de 3 et 10 mg/kg (Tableau XV).

L'augmentation de résistance pulmonaire induite par le sotalol est de l'ordre de 7 à 17 p.100 pour des doses allant de 0,3 à 3 mg/kg. La bronchoconstriction ainsi installée n'est pratiquement pas accrue par des doses supérieures de cette substance (Tableau XVI).

Le prinodolol accroît la résistance pulmonaire ; l'augmentation, d'abord progressive pour des doses de 1 à 100 μ g/kg, atteint par la suite un plateau, correspondant à une augmentation de 15 à 18 p.100, pour des doses de 0,1 à 3 mg/kg (Tableau XVII).

Tout comme dans le cas de la fréquence cardiaque, le SD 2124-01 exerce une action bronchoconstrictrice inférieure à celle exercée par les autres inhibiteurs β -adrénergiques, mis à part pour la dose de 3 mg/kg (Tableau XIX).

Enfin, à la différence de son action cardiaque, le practolol augmente de manière significative, mais cependant modérée, la résistance pulmonaire à partir de 1 mg/kg (Tableau XVIII).

III - PRESSION ARTERIELLE.

L'action des inhibiteurs β -adrénergiques sur la pression artérielle du Cobaye est généralement fonction de la dose administrée et les variations individuelles observées sont importantes (Tableaux XIII à XIX).

Aux faibles doses, le propranolol, le prinodolol et le sotalol accroissent la pression artérielle ; aux fortes doses, au contraire, ces substances induisent généralement une hypotension. Dans le cas de SD 2124-01 (3 mg/kg) et du d-propranolol (3 et 10 mg/kg), on observe seulement l'action hypotensive.

IV - COMPLIANCE PULMONAIRE ET FREQUENCE VENTILATOIRE.

Dans le cas du sotalol, du practolol, du prinodolol et du SD 2124-01, on observe une diminution de la compliance pulmonaire, d'abord progressive et fonction de la dose administrée, puis on atteint un plateau correspondant à une réduction de compliance pulmonaire de l'ordre de 10 à 15 p.100 (figure 18 et Tableaux XVI à XIX).

Dans le cas du propranolol, on observe une différence significative de réactivité entre les deux lots étu-

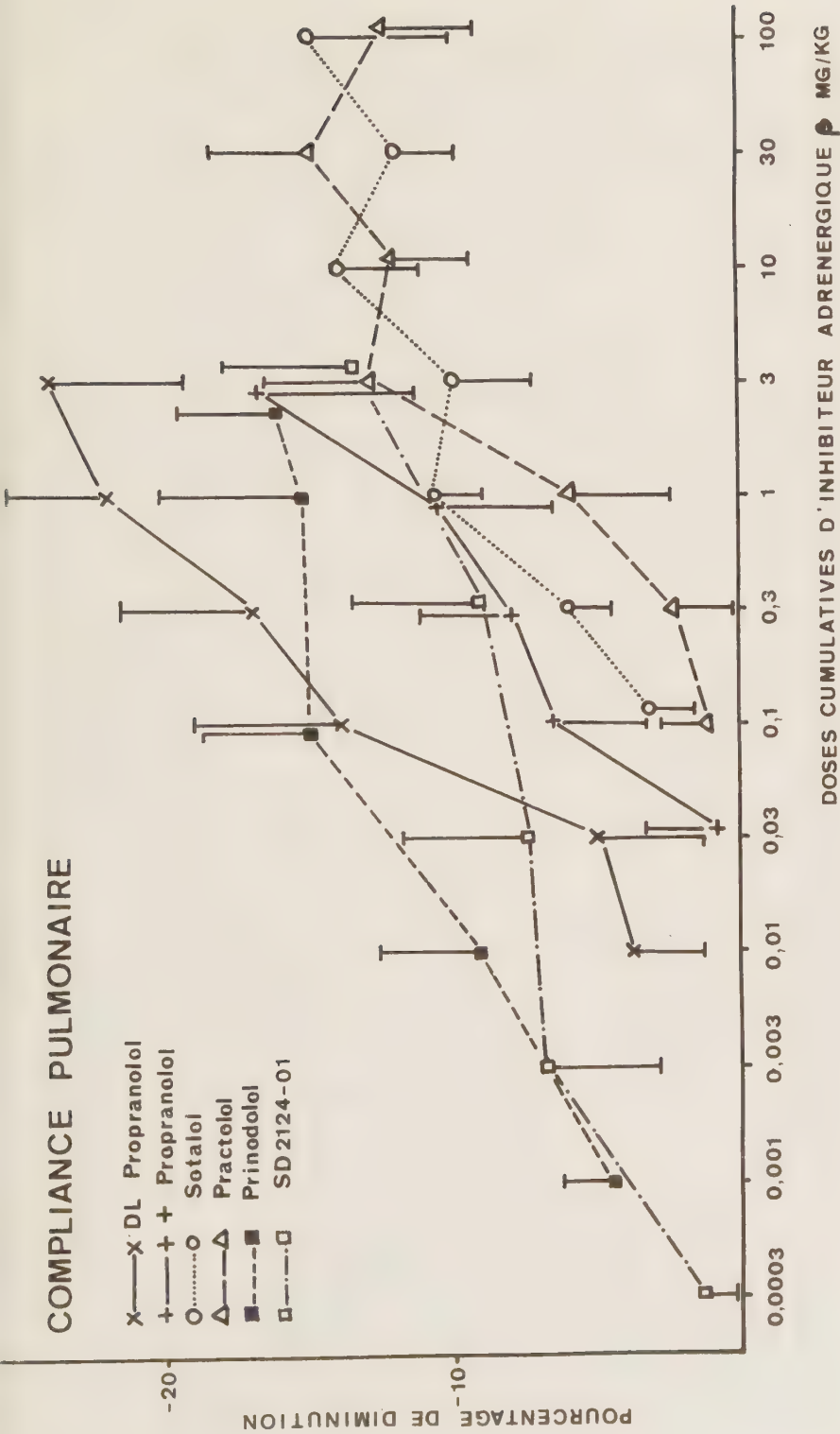


Figure 18 : Action de quelques inhibiteurs β -adrénergiques sur la compliance pulmonaire du Cobaye.

	TEMPS (min)	FREQUENCE RESPIRATOIRE c/min	VOLUME MINUTE ml	COMPLIANCE PULMONAIRE ml/cmH ₂ O	RESISTANCE PULMONAIRE cmH ₂ O/(ml/s)	PRESSION ARTERIELLE cm Hg	FREQUENCE CARDIAQUE c/min
VALEURS TEMOINS		52,0±6,4	85,7±10,6	0,35±0,03	0,47±0,06	3,4±0,5	256±12
DL PROPRANOLOL 0,010 mg/kg	2	+14,3±6,4	+1,2±3,8	-3,8±2,8	+1,5±1,4	+2,8±2,6	-3,4±1,2 ^a
0,030 mg/kg	2	+29,3±15,1	+3,8±4,9	-5,0±3,8	+5,7±4,4	+4,6±3,6	-6,5±1,6 ^b
0,100 mg/kg	2	+51,2±8,2 ^b	+12,2±6,9	-15,4±5,0 ^a	+12,0±4,8 ^a	+10,5±5,3	-12,2±2,3 ^b
0,300 mg/kg	2	+53,5±5,0 ^b	+12,2±5,9	-17,5±4,6 ^b	+15,9±3,3 ^b	+12,7±6,4	-16,1±4,3 ^b
1,000 mg/kg	2	+49,0±10,7 ^b	+19,7±9,9	-22,5±3,3 ^b	+19,3±4,0 ^b	+10,6±6,0	-20,2±4,3 ^b
3,000 mg/kg	2	+47,8±9,9 ^b	+18,7±9,4	-24,1±4,4 ^b	+24,7±5,8 ^b	-6,2±5,3	-27,1±5,7 ^b
	15	+29,4±7,8 ^b	+12,2±7,4	-22,8±1,9 ^b	+22,6±8,4 ^a	-4,1±6,3	-22,7±4,4 ^b
	30	+12,1±6,7	+1,5±2,1	-22,2±1,7 ^b	+23,3±4,3 ^b	+5,8±5,7	-17,2±3,2 ^b

a : pourcentage de variation significatif ($p < 0.05$)

b : pourcentage de variation significatif ($p < 0.01$)

TABEAU XIII

Action du DL-Propranolol sur les paramètres de la ventilation, de la mécanique ventilatoire et cardiovasculaire du Cobaye (lot n° 1).

		FREQUENCE RESPIRATOIRE c/min	VOLUME MINUTE ml	COMPLIANCE PULMONAIRE ml/cmH ₂ O	RESISTANCE PULMONAIRE cmH ₂ O/(ml/s)	PRESSION ARTERIELLE cm Hg	FREQUENCE CARDIAQUE c/min
VALEURS TEMOINS	TEMPS (min)	98,8±11,6	95,0±7,0	0,27±0,04	0,42±0,04	5,7±0,4	245±21
DL PROPRANOLOL 0,3 mg/kg	2	+21,5±13,8	+21,5±19,6	-6,0±3,5	+10,7±5,4	+3,5±3,6	-9,2±2,4 ^b
1 mg/kg	2	+15,6±11,3	+7,2±6,0	-10,8±2,6 ^b	+12,6±4,2 ^a	+9,1±4,6	-12,0±3,1 ^b
3 mg/kg	2	+14,6±16,2	+3,3±8,5	-14,3±2,7 ^b	+22,6±5,8 ^b	+3,2±5,7	-18,0±4,0 ^b
10 mg/kg	2	-14,8±10,7	-0,1±21,7	-24,8±8,2 ^a	+32,5±10,7 ^a	-31,5±7,1 ^b	-41,0±6,3 ^b

a : pourcentage de variation significatif (p < 0.05)

b : pourcentage de variation significatif (p < 0.01)

TABLEAU XIV

Action du DL-Propranolol sur les paramètres de la ventilation, de la mécanique ventilatoire et cardiovasculaire du Cobaye (lot n° 2).

	TEMPS (min)	FREQUENCE RESPIRATOIRE c/min	VOLUME MINUTE ml	COMPLIANCE PULMONAIRE ml/cmH ₂ O	RESISTANCE PULMONAIRE cmH ₂ O/(ml/s)	PRESSION ARTERIELLE cm Hg	FREQUENCE CARDIAQUE c/min
VALEURS TEMOINS		63,6±6,7	75,2±0,37	0,38±0,03	0,43±0,03	4,7±0,3	260±13
(+) PROPRANOLOL 0,030 mg/kg	2	+12,2±11,2	+5,4±5,0	-0,9±2,4	-0,6±3,2	+3,5±2,9	+0,3±1,1
0,100 mg/kg	2	+19,0±16,1	+8,4±7,5	-6,5±3,3	+0,5±2,4	-1,2±0,8	-2,0±2,3
0,300 mg/kg	2	+14,1±17,5	+2,4±3,1	-8,2±3,8	+2,5±2,1	+1,2±2,1	-3,1±2,9
1 mg/kg	2	+18,2±16,0	+1,5±6,6	-10,5±4,1 ^a	+6,0±2,7	+2,5±2,5	-9,2±3,1 ^a
3 mg/kg	2	+15,5±18,4	+1,9±5,8	-17,4±5,0 ^a	+11,2±6,0	-13,7±2,5 ^a	-13,0±3,8 ^a
	15	+10,0±9,1	+3,7±3,8	-15,2±1,2 ^b	+11,0±3,6 ^a	-1,1±0,8	-13,2±3,1 ^b
10 mg/kg	2	+39,6±28,6	+5,2±3,7	-41,6±10,4 ^b	+31,3±10,4 ^a	-47,0±3,8 ^b	-43,6±5,9 ^b
	30	+24,2±22,5	+3,1±3,8	-18,0±7,0 ^a	+13,2±4,6 ^a	-29,2±6,4 ^b	-32,5±8,5 ^b

a : pourcentage de variation significatif (p < 0.05)
b : pourcentage de variation significatif (p < 0.01)

TABLEAU XV

Action du (+)-Propranolol sur les paramètres de la ventilation, de la mécanique ventilatoire et cardiovasculaire du Cobaye.

	TEMPS (min)	FREQUENCE RESPIRATOIRE c/min	VOLUME MINUTE ml	COMPLIANCE PULMONAIRE ml/cmH ₂ O	RESISTANCE PULMONAIRE cmH ₂ O/(ml/s)	PRESSION ARTERIELLE cm Hg	FREQUENCE CARDIAQUE c/min
VALEURS TEMOINS		83,5±9,4	93,5±8,8	0,35±0,05	0,41±0,08	4,53±0,49	260±12
SOTALOL 0,1 mg/kg	2	-0,9±1,0	-1,4±0,8	-3,1±1,9	+3,1±1,6	+5,6±3,1	-5,0±2,3
0,3 mg/kg	2	+1,6±4,5	-0,3±1,7	-6,5±1,4 ^b	+6,7±1,4 ^b	+11,6±5,6	-11,4±3,2 ^a
1 mg/kg	2	+5,5±6,1	-3,6±5,9	-10,8±3,6 ^a	+12,0±1,8 ^b	+12,8±3,3 ^a	-14,6±5,1 ^a
3 mg/kg	2	+3,5±3,8	+1,3±5,3	-10,0±2,9 ^a	+18,3±3,6 ^b	+8,1±3,9	-17,3±4,8 ^a
10 mg/kg	2	+3,3±7,6	+2,4±6,6	-15,5±3,4 ^b	+17,5±3,5 ^b	-10,6±4,6	-16,5±5,4 ^b
30 mg/kg	2	+7,3±9,5	+23,1±5,7	-12,6±3,3 ^b	+19,0±6,0 ^b	-30,3±4,2 ^b	-17,6±5,1 ^b
	15	+7,0±11,5	+7,4±9,3	-12,2±2,1 ^b	+19,7±5,1 ^b	-15,2±5,3 ^a	-18,0±7,0 ^a
	30	+3,2±12,4	+11,0±12,1	-12,0±5,8 ^b	+16,7±3,6 ^b	-11,6±5,7	-16,0±7,7 ^b

a : pourcentage de variation significatif ($p < 0.05$)b : pourcentage de variation significatif ($p < 0.01$)

TABLEAU XVI

Action du Sotalol sur les paramètres de la ventilation, de la mécanique ventilatoire et cardiovasculaire du Cobaye.

	TEMPS (min)	FREQUENCE RESPIRATOIRE c/min	VOLUME MINUTE ml	COMPLIANCE PULMONAIRE ml/cmH ₂ O	RESISTANCE PULMONAIRE cmH ₂ O/(ml/s)	PRESSION ARTERIELLE cm Hg	FREQUENCE CARDIAQUE c/min
VALEURS TEMOINS		73,7±16,8	92,7±15,2	0,37±0,08	0,37±0,04	5,1±0,5	260±11
PRINODOLOL 0,001 mg/kg	2	-5,8±2,8	+8,1±4,5	-2,7±1,9	+4,3±2,1	+1,5±3,3	-8,3±2,3 ^a
0,010 mg/kg	2	+27,8±18,2	+5,1±5,6	-9,0±3,6 ^a	+11,8±6,9	+1,8±5,7	-14,0±3,1 ^b
0,100 mg/kg	2	+30,3±17,7	+9,0±3,1	-15,0±4,0 ^b	+15,7±4,9 ^a	+8,7±5,6	-13,0±2,7 ^b
1 mg/kg	2	+22,1±17,4	+18,4±8,5	-15,2±5,3 ^a	+17,5±4,6 ^b	+2,1±5,4	-14,5±3,2 ^b
	2	+45,3±31,7	+18,4±8,2	-16,1±5,8 ^a	+18,5±4,8 ^b	-3,4±6,3	-16,5±2,9 ^b
3 mg/kg	15	+28,0±26,1	+10,4±5,4	-15,4±3,7 ^b	+18,3±4,4 ^b	+1,5±6,6	-14,8±4,4 ^a
	30	+21,1±17,0	+7,5±4,2	-13,9±3,4 ^b	+17,0±4,9 ^a	+1,6±5,1	-13,9±4,1 ^a

a : pourcentage de variation significatif ($p < 0.05$)

b : pourcentage de variation significatif ($p < 0.01$)

TABLEAU XVII

Action du Prinodolol sur les paramètres de la ventilation, de la mécanique ventilatoire et cardiovasculaire du Cobaye.

	TEMPS (min)	FREQUENCE RESPIRATOIRE c/min	VOLUME MINUTE ml	COMPLIANCE PULMONAIRE ml/cmH ₂ O	RESISTANCE PULMONAIRE cmH ₂ O/(ml/s)	PRESSION ARTERIELLE cm Hg	FREQUENCE CARDIAQUE c/min
VALEURS TEMPOINS							
PRACTOLOL 0,1 mg/kg	2	+3,3±8,1	+1,0±3,3	-1,2±1,3	+0,9±1,5	-0,5±2,3	-3,9±1,7
0,3 mg/kg	2	+11,0±10,7	+16,6±7,5	-2,2±3,1	+1,8±1,9	-0,3±3,9	-4,5±2,0
1 mg/kg	2	+29,0±15,4	+25,1±11,8	-6,4±3,6	+4,2±3,5	+4,3±4,5	-4,9±2,9
3 mg/kg	2	+52,0±22,5	+44,3±18,5	-13,2±3,6 ^b	+8,3±3,5 ^a	+5,3±3,3	-4,5±2,6
10 mg/kg	2	+44,5±18,7	+23,1±11,1	-12,3±2,6 ^b	+8,9±2,7 ^a	+3,1±4,1	-5,0±2,8
30 mg/kg	2	+46,4±18,0	+34,1±11,7 ^a	-15,9±2,9 ^b	+12,0±4,7 ^a	-9,4±4,3	-9,8±4,4
100 mg/kg	2	+59,0±20,0 ^a	+53,0±13,1 ^b	-12,1±3,8 ^b	+7,0±6,5	-16,3±4,3 ^b	-10,3±4,1
	15	+22,0±15,4	+16,4±15,5	-10,6±6,3	+15,1±8,3	-10,5±4,8	-9,0±2,9 ^a
	30	+12,3±12,8	+17,1±15,0	-9,1±3,1 ^a	+18,3±7,6 ^a	+3,6±5,2	-5,9±4,2

a : (p < 0.05)

b : (p < 0.01)

TABLEAU XVIII

Action du Practolol sur les paramètres de la ventilation, de la mécanique ventilatoire et cardiovasculaire du Cobaye.

		FREQUENCE RESPIRATOIRE	VOLUME MINUTE	COMPLIANCE PULMONAIRE	RESISTANCE PULMONAIRE	PRESSION ARTERIELLE	FREQUENCE CARDIAQUE
VALEURS TEMOINS	TEMPS (min)						
SD 2124-01 0,0003 mg/kg	2	72,8±7,7 c/min	104,6±1,07 ml	0,38±0,01 ml/cmH ₂ O	0,34±0,04 cmH ₂ O/(ml/s)	3,3±0,2 cm Hg	256±8 c/min
	2	+6,0±5,6	-0,5±6,3	-1,5±0,9	+3,8±2,6	+4,0±2,4	-2,8±0,9 ^a
	2	+32,3±13,3	-6,3±8,9	-6,6±4,2	+10,4±3,7 ^a	+4,0±7,1	-8,6±3,7 ^a
	2	+37,8±19,2	+10,0±14,5	-7,4±5,2	+9,8±2,8 ^a	+0,4±3,5	-8,4±2,2 ^b
	2	+43,3±17,7	+14,3±10,5	-9,6±4,5	+9,6±2,9 ^a	-2,8±1,2	-11,1±2,4 ^b
3 mg/kg	2	+43,5±11,8 ^a	+16,5±6,3 ^a	-13,6±5,6	+15,6±3,7 ^b	-24,0±2,3 ^b	-19,6±2,6 ^b
	15	+15,8±14,7	+1 2±5,9	-9,0±5,3	+9,4±3,1 ^a	-6,3±2,8	-8,0±2,4 ^b
	30	+18,2±10,8	+7,4±7,7	-6,1±2,3 ^a	+9,0±3,0 ^a	-9,4±5,6	-5,4±4,3

a : pourcentage de variation significatif (p < 0.05)

b : pourcentage de variation significatif (p < 0.01)

TABLEAU XIX

Action du SD 2124-01 sur les paramètres de la ventilation, de la mécanique ventilatoire et cardiovasculaire du Cobaye.

diés. En ce qui concerne le premier, la diminution de compliance est croissante et fonction de la dose de propranolol, atteignant des valeurs de l'ordre de 25 à 28 p.cent (figure 17, Tableau XIII). Pour ce qui est du deuxième groupe, la diminution est plus faible, proche de celle observée avec les autres substances étudiées, c'est-à-dire de l'ordre de 10 à 14 p.100 pour des doses de 0,3 à 3 mg/kg. Par contre, pour 10 $\mu\text{g/kg}$, la diminution est plus importante tout comme dans le cas du d-propranolol (Tableaux XIV et XV).

La variation de compliance dans le groupe 1 s'accompagne d'une augmentation de la fréquence respiratoire, importante et significative, alors que ce n'est pas le cas du second. Pour l'ensemble des deux groupes, on observe une corrélation significative entre ces deux paramètres (figure 19, Tableau XX).

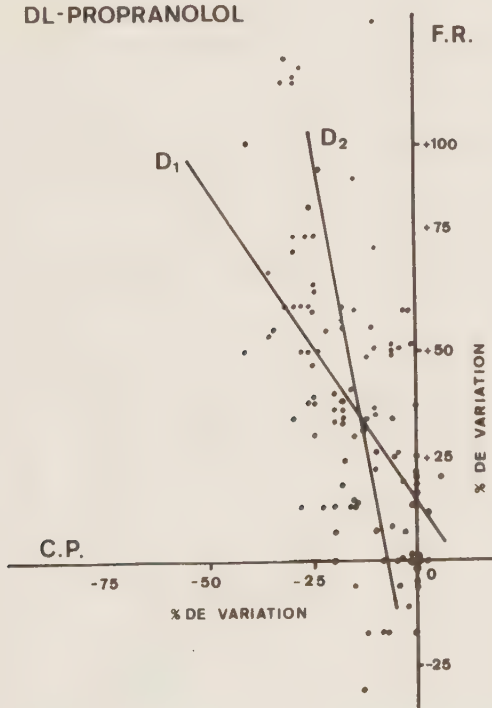


Figure 19 : Diagramme de corrélation fréquence respiratoire - compliance pulmonaire pour l'ensemble des Cobayes traités par le propranolol (0,030 à 3 mg/kg).

	n	$\bar{y}$	$\bar{x}$	Y = ax + b, soit D ₁ ou FR = a(CP) + b		x = a'y + b', soit D ₂ ou CP = a'(FR) + b'		Coeffi- cient de corrél- ation r	Test F de la régres- sion de Snedecor
DL PROPRANOLOL	122	35,36	-14,48	-1,48 ±0,22	+13,93 ±3,24	-0,18	-8,12	0,50 ^b	43,71 ^b
(+) PROPRANOLOL	76	15,23	-5,92	-1,56 ±0,32	+6,00 ±1,90	-0,15	-3,64	0,48 ^b	23,54 ^b
SOTALOL	66	2,29	-10,01	-0,41 ±0,22	-1,81 ±2,25	-0,12	-9,74	0,22	3,34
PRACTOLOL	90	29,10	-6,91	-1,67 ±0,45	+17,57 ±3,13	-0,07	-4,88	0,34 ^b	13,59 ^b
SD 2124-01	66	26,83	-6,20	-1,07 ±0,36	+20,20 ±2,28	-0,12	-2,99	0,36 ^b	8,42 ^b
PRINODOLOL	69	25,17	-11,67	-1,33 ±0,49	+9,65 ±5,79	-0,07	-9,91	0,30 ^a	7,19 ^a

a : valeur significative (p < 0.05)

b : valeur significative (p < 0.01)

TABLEAU XX

Caractéristiques des droites de corrélation entre la fréquence respiratoire et la compliance pulmonaire pour différents inhibiteurs β -adrénergiques chez le Cobaye.

On observe de même pour les autres inhibiteurs β -adrénergiques, à l'exception du sotalol, une corrélation significative entre l'augmentation de la fréquence respiratoire et la diminution de compliance.

La comparaison des pentes des droites de corrélation fait apparaître que, dans tous les cas, la pente de la droite liant la fréquence respiratoire à la compliance pulmonaire (D_1) est plus importante, en valeur absolue, que celle liant la compliance à la fréquence (D_2).

DISCUSSION

I - FREQUENCE CARDIAQUE ET RESISTANCE PULMONAIRE.

La diminution de la fréquence cardiaque (8 à 16 p. 100) observée avec le propranolol pour des doses allant jusqu'à 300 $\mu\text{g/kg}$ semble correspondre à l'abolition du tonus sympathique cardiaque ; en effet, à ces doses, cette substance n'exerce pas encore d'action dépressive myocardique ; par contre, aux doses plus élevées, la réduction additionnelle du rythme cardiaque paraît être en relation avec cette action dépressive propre (Aberg et coll., 1969, Mc Kenna et coll., 1966, Nakano et Kusahari, 1966, Blinks, 1967, Parmley et Braunwald, 1967). Ceci est confirmé par les résultats obtenus avec l'isomère dextrogyre du propranolol dont on sait qu'il ne possède que le centième de l'activité β -adrénolytique du racémique (Howe et Shanks, 1966).

On observe des phénomènes similaires au niveau de l'arbre trachéobronchique : le propranolol induit pour des doses allant jusqu'à 300 $\mu\text{g/kg}$ une augmentation de résistance pulmonaire de 8 à 18 p. 100, c'est-à-dire sensiblement analogue à celle observée chez le Chien par Oskoui et Aviado (1969). On peut supposer que cette augmentation de la résistance pulmonaire correspond à l'abolition du tonus sympathique sur les bronches et en partie aussi, au rôle prédominant joué alors à ce niveau par le système parasympathique. En effet, l'atropine et les ganglioplégiques s'y opposent partiellement (Mac Donald et Mc Neill, 1968, Herxheimer, 1967). A des doses plus élevées, on observe un accroissement de la bronchoconstriction induite par le propranolol, qui correspond probablement à un effet propre, surajouté à la suppression du tonus sympathique. En effet, cette action ne semble pas liée aux propriétés β -adrénolytiques du propranolol, puisqu'on l'observe avec des doses équivalentes (3 et 10 mg/kg) de son isomère dextrogyre ; d'autre part, elle confirme les résultats de Guirgis (1969) et de Moore et O'Donnel (1970) sur la trachée isolée de ce même animal ; ces auteurs ont observé sur cette préparation une action contracturante propre du propranolol.

De même, Drimal et Aviado (1971) ont observé qu'administré en aérosol chez le Chien dont les récepteurs β -adrénergiques sont bloqués par l'oxprénolol, le propranolol accroît encore de façon importante la résistance pulmonaire. Chez l'Homme, le propranolol exerce une action bronchoconstrictrice bien supérieure à celle de l'oxprénolol ou de l'alprénolol (Beumer, 1969) qui se manifeste chez l'asthmatique par une diminution du V.E.M.S. (Mc Neill, 1964, Langer, 1967, Meier et coll., 1966), ou une augmentation de la résistance des voies aériennes (Mac Donald et Mc Neill, 1968, Mac Donald et coll., 1967, Mc Neill et Ingram, 1966). Cette action s'observe aussi chez le sujet normal (Mac Donald et coll., 1967) mais reste néanmoins discutée (Richardson et Sterling, 1969, Zaïd et Beall, 1966, Marcelle et coll., 1968).

Ainsi, il apparaît tant au niveau des bronches qu'au niveau du coeur qu'une augmentation de résistance pulmonaire de 8 à 18 p.100 et qu'une diminution de la fréquence cardiaque du même ordre de grandeur correspondent à la seule suppression du tonus sympathique.

L'action du prinodolol, à la différence de celle du propranolol, atteint un plateau, tant en ce qui concerne la bradycardie que l'augmentation de la résistance pulmonaire. La diminution de fréquence cardiaque ainsi obtenue correspond à l'abolition du tonus sympathique puisqu'elle s'observe dès les doses de 1 à 100 $\mu\text{g/kg}$ qui correspondent aux effets de 30 à 300 $\mu\text{g/kg}$ de propranolol (Giudicelli et coll., 1969). Il en est de même au niveau de l'arbre trachéobronchique où pour des doses allant de 1 à 100 $\mu\text{g/kg}$, l'augmentation de la résistance pulmonaire s'élève à 5 à 16 p.100.

Il est difficile de préciser si cette action correspond à la seule abolition du tonus sympathique ou si elle est la résultante de deux actions opposées mais approximativement égales en valeur absolue, à savoir, une action propre et une action β -stimulante car celles-ci sont très discutées. En effet, Giudicelli et coll. (1969) n'ont pas observé d'action dépressive propre de cette substance sur l'hémodynamique du Chien alors que Singh et Vaughan-Williams (1970) ont décrit un effet "quinidine-like". De même, si Barrett et Carter (1970) ont observé des propriétés β -stimulantes importantes sur le coeur du Rat, Lubawski et Wale (1969) et Giudicelli et coll. (1969) n'en ont pas mis en évidence ; Moore et O'Donnel (1970) n'ont observé sur la trachée isolée de Cobaye qu'une action peu importante, pour des doses faibles de prinodolol, et l'attribuent à un effet "tyramine-like".

Le sotalol abolit le tonus adrénergique sur ces

deux systèmes pour des doses allant de 0,3 à 3 mg/kg ; il apparaît ainsi dix fois moins actif que le propranolol chez le Cobaye anesthésié. Cette activité est en accord avec les résultats de la littérature et confirme que cette drogue se révèle, par rapport au propranolol, bien plus active in vivo qu'in vitro (Singh et Vaughan-Williams, 1970). In vitro, cette substance possède 1/100 à 1/300 de l'activité du propranolol sur les paramètres cardiaques (Raper et Wale, 1968 a, Blinks, 1967, Aramendia et Kauman, 1967) comme sur la trachée isolée (Patil, 1968, Levy et Wilkenfeld, 1970) ; in vivo, son action sur le plan cardiovasculaire se situe entre 1/3 et 1/7 de celle du propranolol (Lish et coll., 1967, Farmer et Levy, 1968, Raper et Wale, 1968 b, Wale et coll., 1968, Aberg et coll., 1969, Barrett et Carter, 1970). Nos résultats montrent qu'il en est de même sur le plan respiratoire.

Le practolol apparaît être la substance la moins bradycardisante ; cette faible activité ne correspond pas à un pouvoir adrénolytique faible puisqu'in vivo, cette substance possède 1/3 à 1/7 de l'activité du propranolol sur le coeur (Dunlop et Shanks, 1968, Wale et coll., 1969, Barrett et Carter, 1970, Boissier et coll., 1971 a). Par contre, cet effet peu bradycardisant semble pouvoir être attribué aux propriétés β -stimulantes de la molécule (Dunlop et Shanks, 1968, Wale et coll., 1969, Barrett et Carter, 1970) : on peut penser que cette molécule se fixe au niveau des récepteurs β -adrénergiques du coeur et exerce à ce niveau une activité intrinsèque β -stimulante qui compense en partie l'abolition de l'action des catécholamines endogènes.

Au niveau de l'arbre trachéobronchique, le practolol exerce une action bronchoconstrictrice, qui bien que significative est moins importante que celle des autres inhibiteurs β -adrénergiques. Tout comme sur le coeur, cette faible action bronchoconstrictrice semble pouvoir être attribuée aux propriétés β -stimulantes du practolol, décrites également au niveau des bronches chez le Cobaye par Wale et coll. (1969) et non à un pouvoir β -adrénolytique faible. En effet, à ce niveau, le practolol possède, in vivo, le 1/15e de l'activité du propranolol chez le Cobaye (Wale et coll., 1969) ou le 1/17e chez le Chien (Boissier et coll., 1971 a).

Cette faible action sur la résistance pulmonaire du Cobaye est en accord avec les résultats de Mac Donald et Mc Neill (1968), de Beumer (1969), de Areskrog et Adolfson (1969) obtenus chez l'asthmatique. Cette action bronchoconstrictrice, si elle est moins importante que pour les autres inhibiteurs β , ne doit pas pour autant être négligée (Bernecker et Roetscher, 1970).

Enfin, le SD 2124-01, tout comme le practolol, manifeste une action bradycardisante et un effet bronchoconstricteur bien moins important que ne le laisserait prévoir son activité β -adrénolytique, puisque cette substance est au moins aussi active que le prinodolol (Boissier et coll., 1971 b). Il est possible ici encore que la suppression du tonus sympathique engendré par le SD 2124-01 au niveau du coeur et des bronches soit aussi neutralisé par un effet propre de sens inverse. Mais on ne peut exclure l'hypothèse que cette molécule ait aussi des propriétés β -stimulantes, étant donné son analogie structurale avec l'alprénolol et l'oxprénolol.

II - PRESSION ARTERIELLE.

L'augmentation de pression artérielle que l'on observe chez le Cobaye avec le propranolol, le prinodolol ou le sotalol est à rapprocher de celle observée chez le Rat (Yamamoto et Sekiya, 1969). Il est probable que, comme dans cette dernière espèce, l'augmentation de la résistance vasculaire périphérique chez le Cobaye l'emporte sur les effets de la dépression cardiaque. De plus, cette action semble liée à l'effet β -adrénolytique périphérique puisqu'elle ne s'observe pas avec le d-propranolol ni avec le practolol.

La deuxième phase, hypotensive, que l'on observe pour tous les inhibiteurs β -adrénergiques à dose élevée peut résulter de la dépression cardiaque mais aussi très probablement d'une réduction de la résistance périphérique, classiquement décrite avec les fortes doses de propranolol.

III - COMPLIANCE PULMONAIRE ET PARAMETRES VENTILATOIRES.

Il est difficile d'expliquer avec précision la diminution de compliance pulmonaire induite par les inhibiteurs β -adrénergiques, car les variations de ce paramètre sont conditionnées par de très nombreux facteurs, que la méthode utilisée n'explore que globalement.

1) Cette réduction de la compliance peut être due en premier lieu à une action des inhibiteurs β sur les facteurs de l'élasticité du poumon : dépression du tissu élastique pulmonaire, action sur le système vasculaire pulmonaire, modification des propriétés ou du métabolisme du surfactant.

2) Mais elle peut résulter aussi de l'apparition d'inégalités des constantes de temps des différents éléments mécaniques du poumon. L'inégalité de la contracture des muscles lisses des bronches des certains espaces aériens entraîne une augmentation très grande de la résistance des

uns, soumettant à des distensions plus grandes les espaces alvéolaires dont les conduits sont plus perméables. Il en résulte aussi une plus grande distension des voies aériennes plus proximales et une activation plus importante des récepteurs à l'étirement précisément situés au niveau de ces voies. Cette activation entraîne une inhibition plus précoce de l'inspiration, donc une respiration plus rapide et moins profonde. L'augmentation de la fréquence respiratoire ainsi créée accroît encore la diminution de compliance (Jacquemin et Varenne, 1968, Petit, 1966).

La comparaison des pentes des droites D_1 et D_2 (Tableau XX) permet de suggérer l'hypothèse selon laquelle les variations de la fréquence respiratoire dépendent davantage de celles de la compliance que les modifications de cette dernière ne dépendent de celles de la première. Cette hypothèse semble appuyée par l'examen de la significativité des variations de la compliance et de la fréquence respiratoire : dans le cas du prinodolol, ou du (+)-propranolol, la fréquence n'est jamais augmentée de manière significative alors que la compliance est diminuée d'une façon significative ; il en est de même pour le practolol et le SD 2124-01 à l'exception d'une augmentation brève de la fréquence respiratoire pour des doses élevées.

Il semble alors peut-être possible de fournir une explication à la différence de comportement des deux groupes d'animaux traités par le propranolol : dans le premier, la fréquence respiratoire initiale, très basse, est accrue par la diminution de compliance, mais une réaction en chaîne s'installe, alors que dans le second, la fréquence ne peut guère être accrue puisqu'elle est déjà très élevée et la réduction de compliance ne peut donc être aggravée secondairement.

C H A P I T R E I X

ETUDE DE L'ANTAGONISME EXERCE PAR TROIS INHIBITEURS

ADRENERGIQUES β (LE PROPRANOLOL, LE PRACTOLOL ET

LA BUTOXAMINE) SUR LES EFFETS DE L'ISOPRENALINE

AU NIVEAU DES BRONCHES

INTRODUCTION

L'existence de plus d'un type de récepteur β -adrénergique est actuellement bien établie. Plusieurs substances, stimulant ces récepteurs, ont été décrits comme possédant une sélectivité. C'est ainsi que le sotérénol (Dungan et coll., 1968), le salbutamol (Cullum et coll., 1969) ou le Th 1165 a (O'Donnell, 1970) se caractérisent par une action agoniste plus importante au niveau du poumon qu'aux niveaux du coeur et des vaisseaux. De même, différentes substances β -adrénolytiques exercent une action sélective au niveau de tel ou tel récepteur β -adrénergique : ainsi, l' α -méthyl-DCI (Van Deripe et Moran, 1965), la butoxamine (Lévy, 1964, 1966 b, 1967 a) bloquent les effets vasculaires de l'isoprénaline à des doses où l'action cardiaque de cette substance est relativement faible. Ainsi, le practolol (Dunlop et Shanks, 1968) antagonise sélectivement les effets β -adrénergiques de l'isoprénaline au niveau du coeur. Enfin, Lands et coll. (1967), à la suite d'une étude comparative de différents agonistes, ont proposé la subdivision des récepteurs β -adrénergiques en 2 sous-groupes β_1 et β_2 .

Selon la classification de ces auteurs, les récepteurs β -pulmonaires font partie, comme les récepteurs vasculaires, du groupe β_2 , les récepteurs β -adrénergiques cardiaques constituant le groupe β_1 . Cependant, la détermination des constantes apparentes de dissociation pour différents inhibiteurs adrénergiques β au niveau de la trachée, de l'aorte ou de l'oreillette isolée du Lapin, a remis en cause cette classification (Bristow et coll., 1970).

Dans le but de tenter de préciser la nature des récepteurs β -adrénergiques des bronches, nous avons entrepris d'étudier l'antagonisme exercé par différents inhibiteurs β -adrénergiques, sélectifs (practolol, butoxamine)

ou non (propranolol) vis-à-vis des effets de l'isoprénaline sur la résistance pulmonaire. Cet antagonisme a été étudié simultanément sur deux autres paramètres, dont l'un, la fréquence cardiaque, est à support β_1 -adrénergique, tandis que l'autre, la pression artérielle diastolique, dépend quant à ses variations de la stimulation des récepteurs β_2 -adrénergiques (Lands et coll., 1967).

Par ailleurs, à côté de l'action directe de l'isoprénaline sur la musculature lisse des bronches, l'importance du retentissement des effets vasculaires de cette substance ne doit pas être négligée dans l'action globale qu'elle exerce sur les résistances aériennes pulmonaires. C'est pourquoi, à la lumière des travaux d'Aviado (1965) et d'Oskoui et Aviado (1969), nous avons été amenés à approfondir le rôle joué par ce dernier facteur.

METHODES

1. Détermination des paramètres étudiés :

Trente deux chiens bâtards, de l'un ou l'autre sexe, et pesant de 10 à 16 kg, sont anesthésiés au chloralose (100 mg/kg, i.v.) ; les animaux, qui respirent spontanément, sont placés en décubitus dorsal et maintenus de sorte que leurs mouvements respiratoires ne soient en aucune manière entravés. En cours d'expérience, et lorsque cela a été nécessaire, l'anesthésie a été complétée au pentobarbital sodique (1 à 5 mg/kg, i.v.). La pression artérielle carotidienne est mesurée en continu au moyen d'un capteur de pression Sanborn 267 A.C. La fréquence cardiaque est déterminée à partir du tracé de la pression artérielle. La résistance pulmonaire et la compliance pulmonaire ont été calculées selon Amdur et Mead (1967) à partir des tracés du débit aérien, du volume courant et de la pression transpulmonaire.

2. Antagonisme des réponses à l'isoprénaline :

L'évaluation quantitative de l'antagonisme isoprénaline - inhibiteur β -adrénergique a été effectuée pour trois paramètres (fréquence cardiaque, pression artérielle diastolique, résistance pulmonaire) par le calcul des pA_{10} selon Arunlakshana et Schild (1959). Les droites (log rapport de dose de l'agoniste en présence et en absence d'antagoniste - 1) par rapport aux concentrations molaires d'agoniste sont tracées et les pA_{10} en sont déduites. Les courbes dose-action des effets de l'isoprénaline (i.v.) sur les trois paramètres ont été tracées à partir des résultats obtenus avec douze chiens pour le propranolol et quatorze pour le practolol ; six animaux dans chacun des

lots ont été prétraités par l'atropine (1 mg/kg) ; pour ce qui est de la butoxamine, l'expérimentation a été réalisée sur six chiens prétraités par l'atropine (1 mg/kg).

3. Substances :

Les substances utilisées sont le sulfate de DL-isoprénaline, le chlorhydrate de DL-propranolol, le chlorhydrate de DL-practolol, le chlorhydrate de butoxamine et le sulfate d'atropine. Toutes ont été dissoutes dans le soluté de chlorure de sodium à 9 p.mille et administrées dans la veine saphène. Les doses sont exprimées en sel pour l'isoprénaline, l'atropine et en base pour le practolol, le propranolol et la butoxamine.

RESULTATS

1. Résistances pulmonaires :

Les figures 20 et 21 représentent les courbes dose-action des effets de l'isoprénaline sur la résistance pulmonaire déterminée en l'absence et en présence de doses croissantes d'inhibiteurs β -adrénergiques chez des animaux atropinés ou non (propranolol et practolol, figure 20, butoxamine, figure 21).

a) Le propranolol, chez l'animal atropiné ou non provoque un déplacement parallèle vers la droite des courbes dose-action avec conservation des réponses maximales. Les pentes des droites de régression correspondantes (figure 22 A) montrent qu'il s'agit d'un antagonisme compétitif et les pA_{10} du propranolol sont respectivement de 6,44 et 6,32 selon que l'animal est atropiné ou non (Tableau XXI).

b) En ce qui concerne le practolol, les courbes dose-action de l'isoprénaline sont également déplacées vers la droite, mais, chez l'animal non atropiné, on observe un aplatissement progressif des courbes ; ce qui suggère que dans ces conditions, l'antagonisme n'est apparemment pas de type compétitif et ne permet pas de tracer la droite de régression ni de calculer la pA_{10} . Au contraire, chez l'animal atropiné, le déplacement vers la droite se fait dans une large gamme de doses d'une manière parallèle, la pente de la droite de régression (0,86) ne diffère pas significativement de 1 ; dans ces conditions, le caractère compétitif de l'antagonisme practolol - isoprénaline est dévoilé et il est ainsi possible de calculer la pA_{10} qui est de 5,23 ; le practolol apparaît ainsi moins actif que le propranolol sur l'animal atropiné (Tableau XXI). A la forte dose de 100 mg/kg, le practolol déprime les réponses maximales, même chez l'animal atropiné, ce

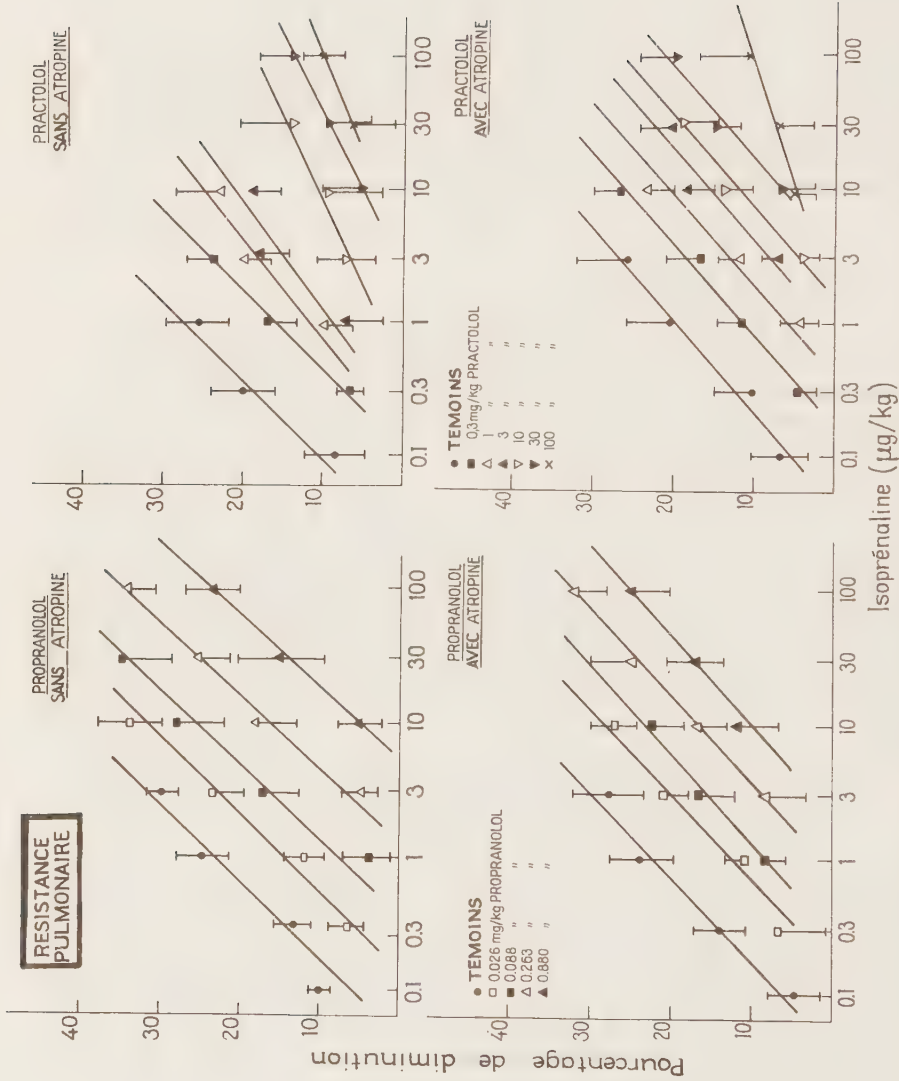


Figure 20 : Antagonisme exercé par le propranolol et le practolol vis-à-vis des effets de l'isoprénaline sur la résistance pulmonaire.

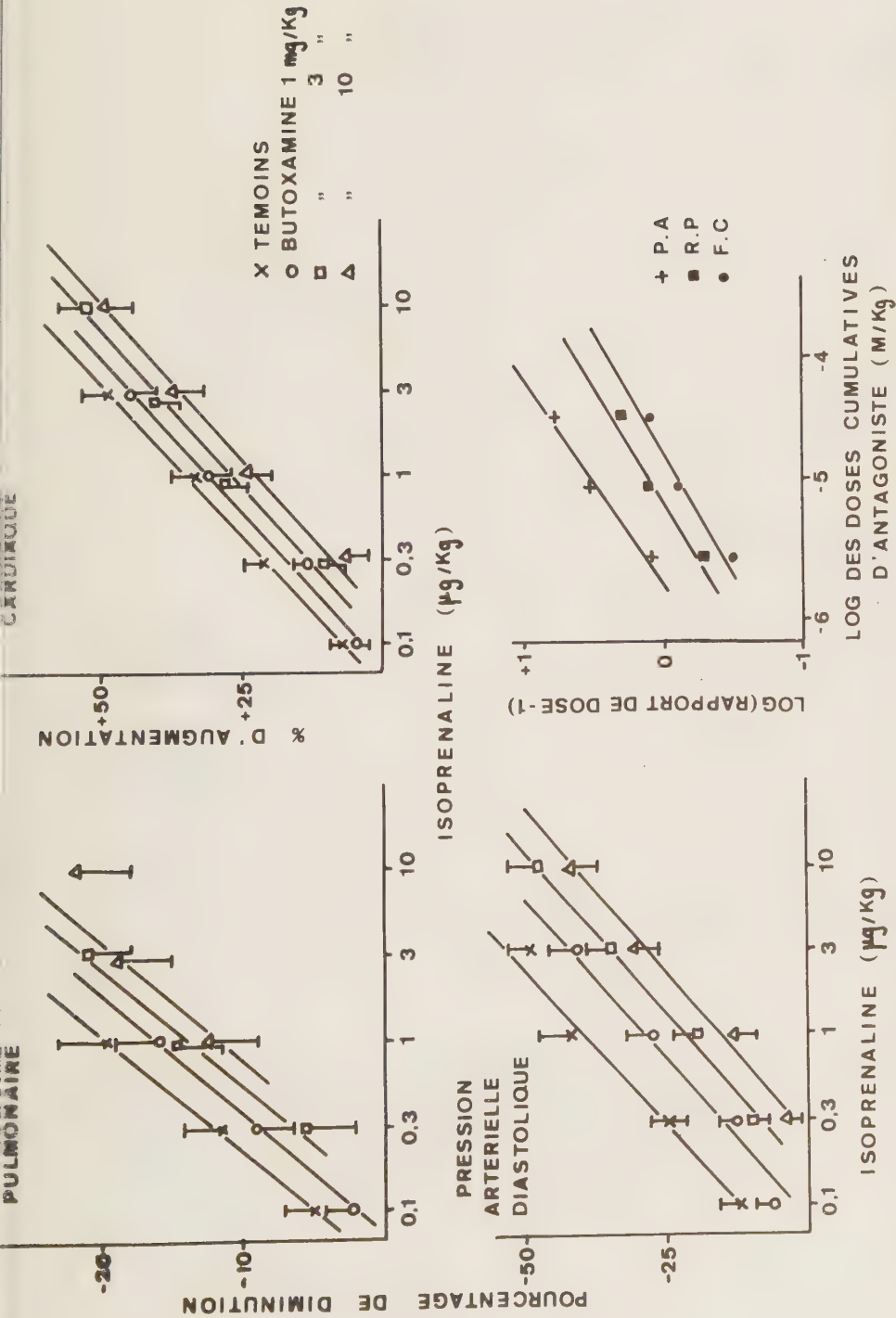


Figure 21 : Antagonisme exercé par la butoxamine vis-à-vis des effets de l'isoprénaline sur la résistance pulmonaire, la fréquence cardiaque et la pression artérielle diastolique.

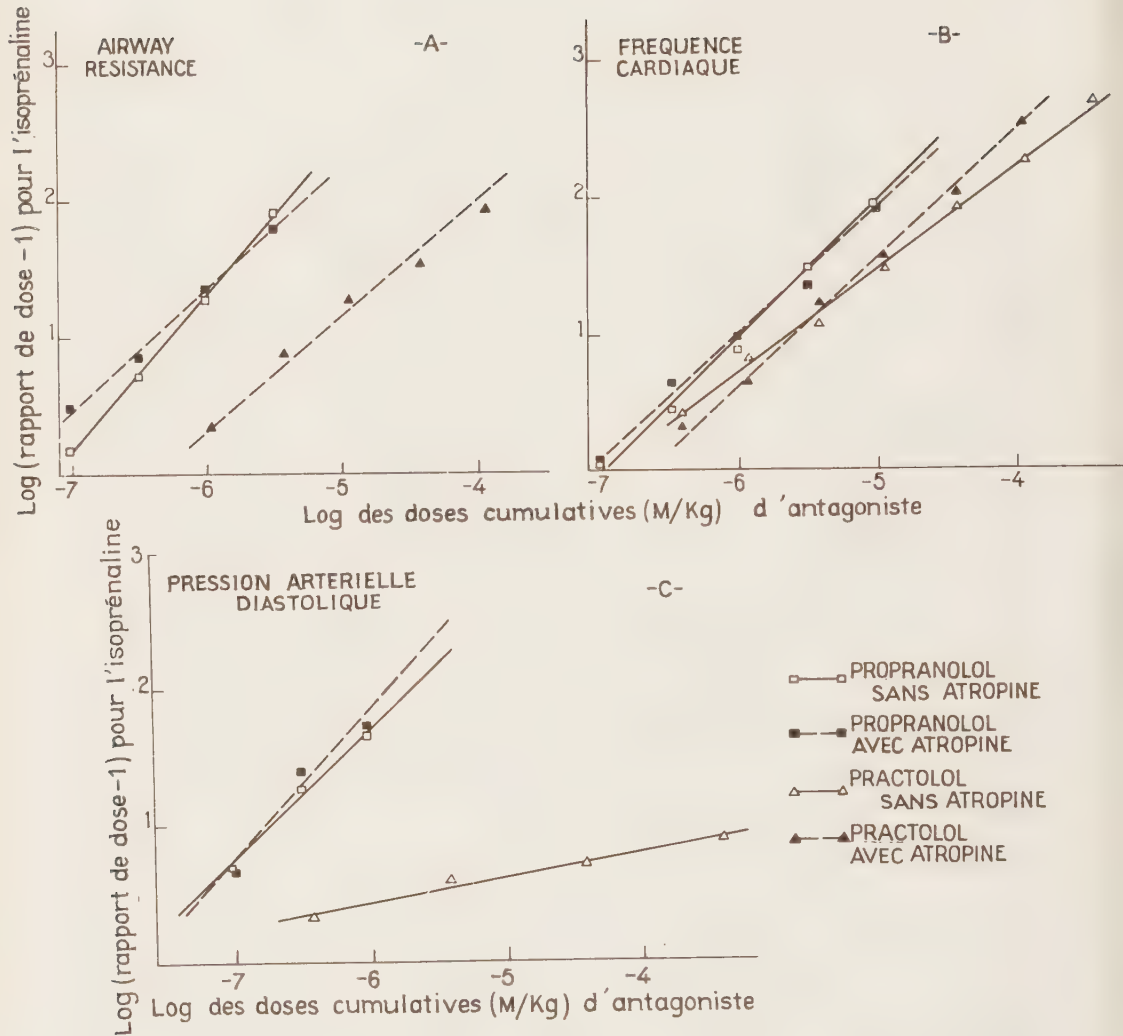


Figure 22 : Droite de régression des antagonismes isoprénaline-propranolol et isoprénaline-practolol sur la résistance pulmonaire, la fréquence cardiaque et la pression artérielle diastolique.

	Pente des droites de régression				
	PROPRANOLOL		PRACTOLOL		BUTO-XAMINE
	sans atropi- ne	avec atropi- ne	sans atropi- ne	avec atropi- ne	avec atropi- ne
RESISTANCE PULMONAIRE	1,14	0,91	—	0,86	0,56
FREQUENCE CARDIAQUE	0,98	0,92	0,72	0,92	0,58
PRESSION ARTERIELLE DIASTOLIQUE	0,96	1,09	—	0,18	0,66

	pA ₁₀				Rapport d'activité $\frac{\text{Propranolol}}{\text{Practolol}}$
	PROPRANOLOL		PRAC- TOLOL	BUTO- XAMINE	
	sans atropi- ne	avec atropi- ne	avec atropi- ne	avec atropi- ne	
RESISTANCE PULMONAIRE	6,32	6,44	5,23	—	16,3
FREQUENCE CARDIAQUE	6,05	6,06	5,64	—	2,66
PRESSION ARTERIELLE DIASTOLIQUE	6,78	6,84	—	—	—

TABLEAU XXI

Valeurs des pentes des droites de régression et des pA₁₀ pour les antagonismes entre le propranolol, le practolol ou la butoxamine et l'isoprénaline.

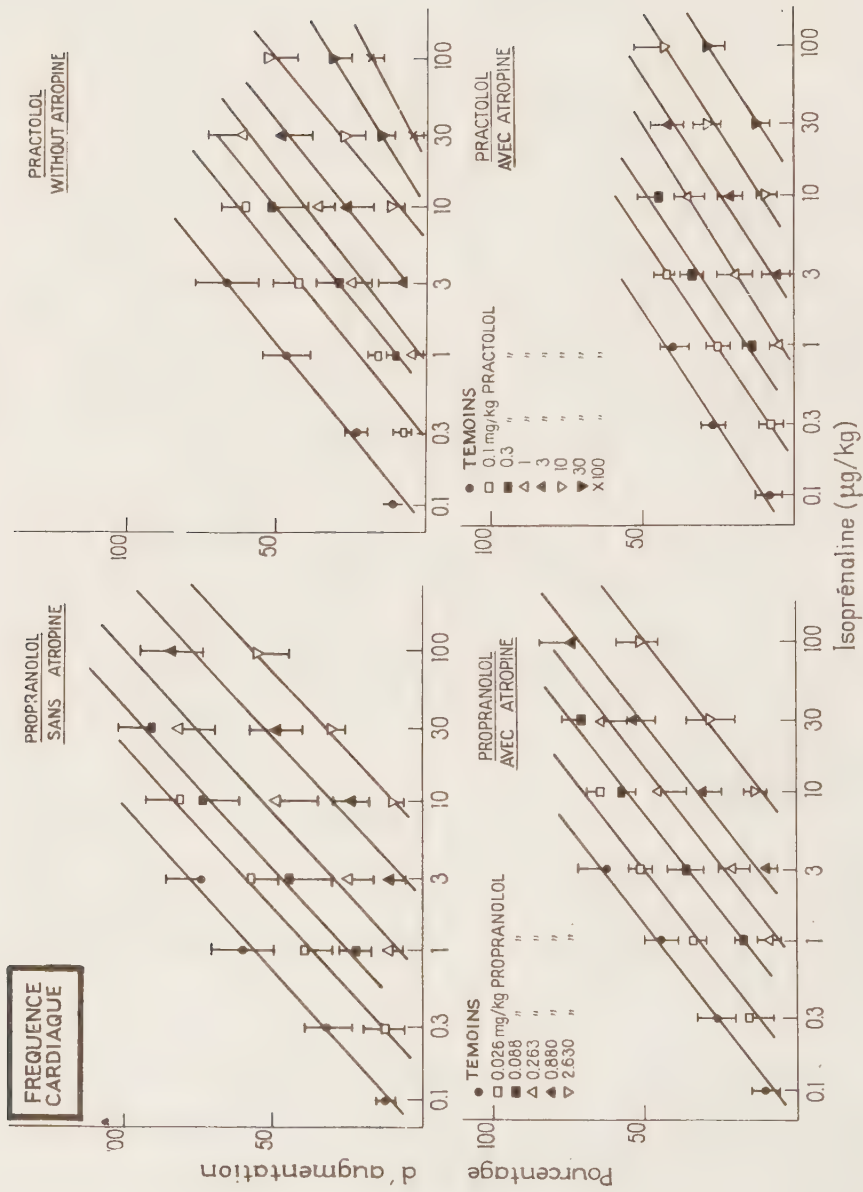


Figure 23 : Antagonisme exercé par le propranolol et le practolol vis-à-vis des effets de l'isoprénaline sur la fréquence cardiaque.

qui suggère l'intervention d'un autre facteur qu'un mécanisme cholinergique aboli par l'atropine.

c) La butoxamine, tout comme le propranolol ou le practolol, provoque un déplacement parallèle vers la droite des courbes dose-action de l'isoprénaline, avec conservation des réponses maximales (figure 21). Cependant, la pente de la droite de régression étant significativement différente de 1 (Tableau XXI), l'antagonisme n'est pas de type compétitif et aucune pA_{10} ne peut être calculée. L'activité de la butoxamine au niveau du poumon apparaît cependant intermédiaire entre celles que cette substance exerce au niveau des vaisseaux et du coeur.

2. Rythme cardiaque :

Les figures 21 et 23 représentent les courbes dose-action de l'isoprénaline sur le rythme cardiaque déterminées en l'absence et en présence de doses croissantes d'inhibiteurs β -adrénergiques chez l'animal atropiné ou non pour le propranolol et le practolol, chez le Chien atropiné pour la butoxamine.

a) Comme pour les résistances pulmonaires, le propranolol chez l'animal atropiné ou non déplace parallèlement vers la droite les courbes dose-action de l'isoprénaline sur le rythme cardiaque, avec conservation des réponses maximales. Les pentes des droites de régression correspondantes (figure 22 B) montrent qu'il s'agit d'un antagonisme de type compétitif et les pA_{10} du propranolol sont respectivement de 6,06 et 6,13 selon que l'animal est atropiné ou non (Tableau XXI). Le propranolol apparaît également 2,7 fois plus puissant au niveau des bronches qu'au niveau du coeur.

b) En ce qui concerne le practolol, l'antagonisme n'apparaît de type compétitif, comme précédemment, que chez l'animal atropiné. En effet, en l'absence d'atropine, si les courbes dose-action sont déplacées de manière parallèle, vers la droite, les réponses maximales sont déprimées, la pente de la droite de régression diffère significativement de 1 et ne permet pas le calcul de la pA_{10} (figure 22 B et Tableau XXI). Au contraire, en présence d'atropine, les réponses maximales sont conservées en présence de doses croissantes de practolol, la pente de la droite de régression est de 0,92 et la pA_{10} de 5,64. Le propranolol apparaît ainsi 2,66 fois plus puissant que le practolol sur le Chien atropiné (Tableau XXI). A la différence du propranolol, le practolol exerce une action 2,6 fois plus importante au niveau du coeur qu'à celui des bronches.

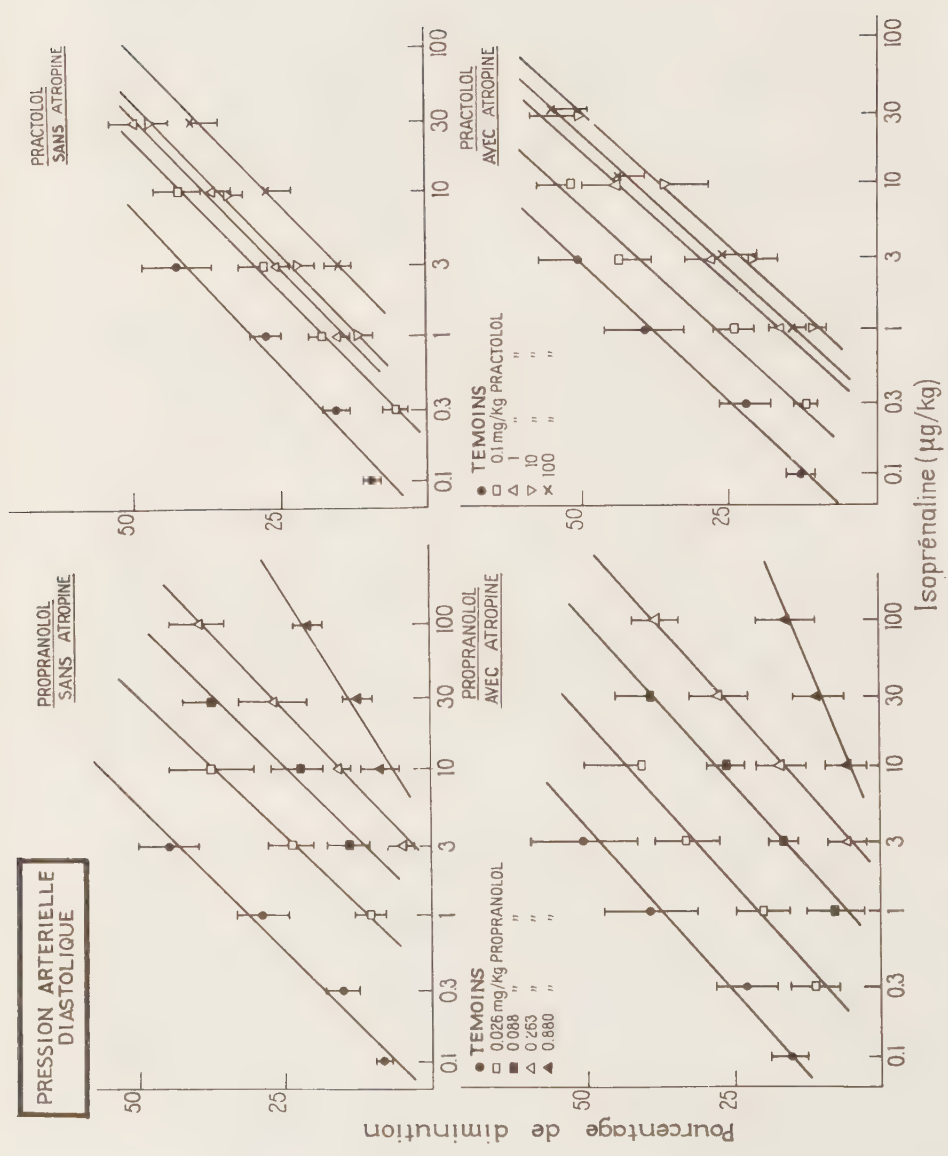


Figure 24 : Antagonisme exercé par le propranolol et le practolol vis-à-vis des effets de l'isoprénaline sur la pression artérielle diastolique.

c) L'antagonisme butoxamine-isoprénaline sur le rythme cardiaque présente beaucoup d'analogies avec celui qu'on observe au niveau des bronches. Les courbes dose-action sont déplacées vers la droite, mais l'antagonisme n'apparaît pas de type compétitif, puisque la pente de la droite de régression est significativement différente de 1 (Tableau XXI). Cette pente est très voisine de celle déterminée pour la résistance pulmonaire, mais il apparaîtrait sur la figure 21 que la butoxamine est moins active au niveau du coeur qu'au niveau des bronches.

3. Pression artérielle diastolique :

Les figures 21 et 24 représentent les courbes dose-action de l'isoprénaline sur la pression artérielle diastolique déterminées en l'absence et en présence de doses croissantes d'inhibiteurs β -adrénergiques, chez des animaux atropinés ou non pour le propranolol et le practolol, chez des chiens atropinés pour la butoxamine.

a) Chez le Chien atropiné ou non, le propranolol, dans une large gamme de doses, déplace les courbes dose-action de manière parallèle vers la droite, sans diminuer les réponses maximales ; les pentes des droites de régression ne diffèrent pas significativement de 1. L'antagonisme est de type compétitif et les pA_{10} sont respectivement de 6,84 et 6,71, selon que l'animal est atropiné ou non.

b) Par contre, avec le practolol, le déplacement vers la droite des courbes dose-action que l'on observe, bien qu'il s'effectue de manière parallèle, n'est pas proportionnel à la dose administrée et paraît atteindre rapidement une valeur maximale, notamment chez l'animal atropiné. Dans ces conditions, les pentes des droites de régression déterminées en présence et en l'absence d'atropine (figure 22 C) diffèrent significativement de 1 (Tableau XXI) et l'antagonisme n'est pas de type compétitif : aucune pA_{10} et donc aucun rapport d'activité propranolol/practolol n'a pu être déterminé.

c) La butoxamine déplace vers la droite les courbes dose-action de l'isoprénaline, sans diminuer les réponses maximales ; mais, de même que pour la résistance pulmonaire et la fréquence cardiaque, la pente de la droite de régression diffère significativement de 1 et aucune pA_{10} ne peut être calculée (figure 22, Tableau XXI). Néanmoins, comme les droites de régression tracées pour ces trois paramètres sont approximativement parallèles, il est possible de préciser que la butoxamine est, au niveau des vaisseaux, respectivement 10 et 4 fois plus active que sur le coeur et les bronches.

Isoprénaline γ kg	0,3	1	3	10	30	100
Témoins	+10,9±3,8*	+11,0±4,9	+12,2±3,6*	+14,2±10,0		
Propranolol 0,026 mg/kg	+4,5±2,8	+14,7±7,1	+12,6±5,5*	+9,1±8,1		
0,088		+9,3±7,4	+16,1±10,5	+14,4±7,7	+19,2±6,7	
0,263			+7,4±5,0	+6,6±3,3	+16,1±6,9	
0,880				+3,4±1,5	+4,2±1,8	+9,0±3,6

A —

Isoprénaline γ kg	0,3	1	3	10	30	100
Témoins	+5,2±3,2	+4,9±4,0	+13,2±4,1*	+11,5±3,7*		
Propranolol 0,026 mg/kg	+1,7±2,4	+5,7±2,7	+9,2±3,3*	+9,8±4,6		
0,088		+8,2±3,8	+8,7±3,1*	+9,0±3,5*	+15,8±5,2*	
0,263			+11,8±5,2	+7,8±6,2	+10,0±4,6	
0,880			+3,1±1,9	+9,9±4,0	+10,5±5,9	+12,7±6,7

B —

* : p < 0.01

* : p < 0.05

TABLEAU XXII

Modifications par le propranolol des effets de l'isoprénaline sur la compliance pulmonaire chez le Chien normal (A) ou prétraité par l'atropine (1 mg/kg ; B). Chaque valeur représente la moyenne ± l'écart type.

4. Compliance pulmonaire :

Les tableaux XXII, XXIII et XXIV illustrent l'action de l'isoprénaline sur la compliance pulmonaire avant et après un prétraitement par l'un des 3 inhibiteurs β -adrénergiques étudiés chez des animaux normaux ou prétraités par l'atropine (1 mg/kg).

L'isoprénaline accroît la compliance pulmonaire, mais la relation dose-action n'est pas linéaire. Contrairement à ce que l'on observe pour les autres paramètres, l'augmentation de compliance n'atteint pas un plateau puisque pour la dose de 10 μ g/kg, l'accroissement de ce paramètre est moindre que celui observé aux doses inférieures. De plus, aucune différence significative n'apparaît entre les lots d'animaux normaux ou prétraités par l'atropine.

Tous les inhibiteurs β -adrénergiques diminuent l'action de l'isoprénaline sur la compliance, à des doses allant de 0,026 à 0,088 mg/kg pour le propranolol, de 0,3 à 3 mg/kg pour le practolol et de 1 à 3 mg/kg pour la butoxamine. Il faut observer enfin que même après un prétraitement par ces substances, les variations individuelles demeurent importantes.

DISCUSSION

1. Fréquence cardiaque :

Chez l'animal atropiné, l'antagonisme exercé par le practolol vis-à-vis des effets de l'isoprénaline sur le rythme cardiaque est, comme dans le cas du propranolol, de type compétitif. Les PA_{10} sont respectivement de 6,64 et de 6,06 pour les deux substances, le rapport d'activité propranolol/practolol étant 2,66. Ces résultats peuvent être rapprochés de ceux obtenus chez le Chat anesthésié d'une part, par Dunlop et Shanks (1968) qui trouvent un rapport d'activité de 3 à 4, d'autre part, par Wale et coll. (1969) qui, pour une inhibition de 50 p.cent des effets de l'isoprénaline, observent un rapport d'activité d'environ 7.

Dans leur travail, Wale et coll. (1969) ont cependant montré que la courbe de décroissance des effets d'une dose unique d'isoprénaline sur le rythme cardiaque sous l'influence de doses croissantes de practolol, n'était pas parallèle à celles observées avec le propranolol, le pronétholol et le MJ 1999. Ces auteurs, qui n'observent aucune modification du phénomène chez les animaux spinaux ou bivaotomisés, attribuent cette différence à l'activité intrinsèque β -stimulante du practolol (Dunlop et Shanks, 1968).

Isoprénaline $\mu\text{g/kg}$	0,3	1	3	10	30	100
Témoins	+6,1 $\pm$ 2,1 [*]	+8,0 $\pm$ 3,1 [*]	+13,3 $\pm$ 3,0 ^{**}	+7,6 $\pm$ 4,6		
Practolol 0,3 mg/kg	+2,0 $\pm$ 1,3	+3,3 $\pm$ 2,1	+8,8 $\pm$ 3,4 [*]	+15,0 $\pm$ 4,7 [*]		
3		+3,9 $\pm$ 2,4	+8,2 $\pm$ 4,1	+14,6 $\pm$ 8,3	+11,8 $\pm$ 7,0	
30		+1,1 $\pm$ 0,8	+1,0 $\pm$ 3,0	+5,5 $\pm$ 4,9	+12,4 $\pm$ 6,1	
100			+2,8 $\pm$ 1,7	+5,0 $\pm$ 3,1	+8,7 $\pm$ 3,5	+19,5 $\pm$ 4,9 [*]

A —

Isoprénaline $\mu\text{g/kg}$	0,3	1	3	10	30	100
Témoins	+4,8 $\pm$ 2,3	+10,0 $\pm$ 1,8 ^{**}	+8,5 $\pm$ 3,2 [*]	+6,9 $\pm$ 3,2		
Practolol 0,3 mg/kg	+2,2 $\pm$ 1,9	+5,5 $\pm$ 2,1	+8,2 $\pm$ 3,0 [*]	+7,3 $\pm$ 4,0		
3		+2,1 $\pm$ 0,9	+2,1 $\pm$ 1,1	+8,5 $\pm$ 3,0 [*]	+9,4 $\pm$ 2,9 [*]	
30			+1,9 $\pm$ 0,9	+0,6 $\pm$ 2,1	+7,2 $\pm$ 3,4	
100				+4,0 $\pm$ 2,4	+8,2 $\pm$ 3,7	+17,2 $\pm$ 8,5

** : p < 0.01

* : p < 0.05

TABLEAU XXIII

Modifications par le practolol des effets de l'isoprénaline sur la compliance pulmonaire chez le Chien normal (A), ou prétraité par l'atropine (1 mg/kg ; B). Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ l'écart type.

B —

Isoprénaline ($\mu\text{g/kg}$)	0,1	0,3	1	3	10
Témoins	+4,1 $\pm$ 1,8	+4,1 $\pm$ 2,3	+8,1 $\pm$ 2,8 ^{**}	+9,2 $\pm$ 3,8 ^{**}	
BUTOXAMINE 1 mg/kg	+1,8 $\pm$ 0,7	+3,2 $\pm$ 2,0	+6,2 $\pm$ 1,7 ^{**}	+7,8 $\pm$ 2,1 ^{**}	
3 mg/kg	+6,0 $\pm$ 3,4	+5,3 $\pm$ 2,1	+8,3 $\pm$ 2,9 ^{**}	+10,0 $\pm$ 2,8 ^{**}	
10 mg/kg		+2,4 $\pm$ 1,6	+3,4 $\pm$ 2,6	+11,5 $\pm$ 5,4	+4,0 $\pm$ 2,7

^{*} : pourcentage de variation significatif ($p < 0.05$)

^{**} : pourcentage de variation significatif ($p < 0.01$)

TABLEAU XXIV

Modifications par la butoxamine des effets de l'isoprénaline sur la compliance pulmonaire chez le Chien prétraité par l'atropine (1 mg/kg). Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ l'écart type.

Dans nos expériences, au contraire, l'antagonisme practolol - isoprénaline n'apparaît de type compétitif que chez l'animal atropiné, ce qui suggère l'intervention d'un phénomène cholinergique. En effet, le practolol ne modifie que peu, aux doses considérées, l'action tensionnelle de l'isoprénaline et laisse subsister l'inhibition vagale réflexe à l'hypotension induite : cette inhibition entraîne au niveau du coeur une tachycardie qui vient s'ajouter à celle provoquée par l'isoprénaline et que le practolol ne saurait en aucun cas influencer. Une explication identique a déjà été suggérée par Dunlop et Shanks (1968), Barrett et coll. (1968) et Brick et coll. (1968) chez l'Homme et l'animal éveillés, chez qui les réflexes cardiovasculaires sont plus prononcés que sous anesthésie. L'abolition par l'atropine de ce phénomène vagal démasque, dans nos expériences, le caractère compétitif de l'antagonisme practolol - isoprénaline. Dans un travail récent, réalisé sur l'oreillette isolée de Lapin, préparation à l'abri de toute influence réflexe, Wale (1970) a d'ailleurs également observé que cet antagonisme était compétitif.

2. Pression artérielle diastolique :

A la différence de ce que l'on observe au niveau du coeur, le practolol n'antagonise que faiblement les effets de l'isoprénaline sur la pression artérielle diastolique. Des résultats identiques (Dunlop et Shanks, 1968, Wale et coll., 1969, Lévy et Wilkenfeld, 1969) avaient conduit à confirmer la classification des récepteurs β -adrénergiques en β_1 cardiaques et β_2 vasculaires (Lands et coll., 1967). Par ailleurs, cet antagonisme entre le practolol et l'isoprénaline sur la pression artérielle diastolique n'est jamais de type compétitif, que l'animal soit atropiné ou non, alors qu'il l'est toujours entre le propranolol et l'isoprénaline.

A la différence du practolol, la butoxamine, pour une même dose, exerce une action plus importante vis-à-vis des effets de l'isoprénaline au niveau des vaisseaux qu'au niveau du coeur, ce qui confirme son caractère sélectif (Lévy, 1966).

De plus, bien que les antagonismes ne soient pas de type compétitif, il nous a été possible de déterminer que la butoxamine est approximativement 10 fois plus active au niveau des vaisseaux qu'au niveau du coeur.

3. Résistance pulmonaire :

a) Nature des récepteurs β -adrénergiques pulmonaires :

- étude des effets exercés par le practolol, la

butoxamine ou le propranolol vis-à-vis de l'isoprénaline au niveau du poumon, fait ressortir qu'il existe une différence de réactivité entre l'arbre trachéobronchique d'une part, et le système cardiovasculaire d'autre part. En effet :

- l'action de l'isoprénaline sur les paramètres cardiaque et pulmonaire du Chien atropiné est inhibée de manière compétitive alors qu'elle ne l'est pas en ce qui concerne la pression artérielle diastolique.
- les valeurs des rapports d'activité propranolol/practolol pour les paramètres cardiaque (2,66) et pulmonaire (16,3) diffèrent notablement les unes des autres.
- enfin, l'antagonisme butoxamine - isoprénaline, au niveau des bronches, apparaît intermédiaire quant à son intensité entre ceux développés sur le coeur et les vaisseaux.

Les récepteurs β -adrénergiques pulmonaires ont donc un comportement différent tant des récepteurs cardiaques que des récepteurs vasculaires.

Plusieurs possibilités d'interprétation de ce phénomène peuvent être envisagées :

1) Un moindre accès de l'inhibiteur β -adrénergique aux récepteurs pulmonaires, qui pourrait être en rapport avec une irrigation sanguine différente des divers territoires étudiés, notamment de l'arbre trachéobronchique. Cette hypothèse ne semble cependant pas devoir être retenue, puisque les injections d'isoprénaline sont réalisées 10 minutes au moins après l'administration de l'inhibiteur, de sorte que d'éventuelles inégalités d'irrigation des différents territoires sont alors annulées, et si elles ne l'étaient pas, elles persisteraient sans doute aussi pour le propranolol.

2) Une perméabilité cellulaire ou un degré de fixation protéique différente pour le practolol et la butoxamine, au niveau du poumon. Mais, comme l'a déjà suggéré Bristow (1970), cette seconde hypothèse paraît difficile à retenir, d'autant plus que, par ailleurs, les administrations d'antagoniste sont réalisées longtemps avant celles de l'agoniste.

3) Une différence dans la nature même des récepteurs β -adrénergiques pulmonaires par rapport à ceux des vaisseaux et du coeur. Cette troisième hypothèse, qui est déjà celle qu'ont retenue Bristow et coll. (1970), est également appuyée par le fait que les agonistes β -adrénergiques sélectifs [sotérénol (Dungan et coll., 1968) et salbutamol (Cullum et coll., 1969)] possèdent une sélectivité marquée pour les récepteurs β -adrénergiques des bron-

ches et ne touchent que dans une moindre mesure ceux des vaisseaux et du coeur.

b) Influence des phénomènes cholinergique et vasculaire sur la résistance pulmonaire :

Chez l'animal non atropiné, on observe sous l'influence du practolol un aplatissement progressif des courbes dose-action de l'isoprénaline sur les résistances pulmonaires. Cet aplatissement disparaît, sauf à la forte dose de 100 mg/kg chez l'animal atropiné. Ceci suggère tout d'abord qu'un facteur cholinergique est impliqué dans le phénomène. Lewin et coll. (1960) ont montré chez le Chien qu'il existait un réflexe bronchoconstricteur de nature cholinergique lié à l'hypotension. Il apparaît ainsi probable que le practolol, qui ne modifie que peu l'action hypotensive de l'isoprénaline, laisse subsister, chez l'animal non atropiné, ce réflexe bronchoconstricteur. Ce dernier s'oppose partiellement aux effets bronchodilatateurs de l'isoprénaline, provoque l'aplatissement des courbes dose-action, mais sa suppression par l'atropine tend à redresser ces dernières et le caractère compétitif de l'antagonisme est alors pleinement démasqué. Toutefois, un autre facteur, vasculaire, est probablement aussi impliqué dans l'aplatissement des courbes dose-action de l'isoprénaline et notamment sous l'influence de fortes doses de practolol chez l'animal atropiné, puisqu'à la dose de 100 mg/kg, le practolol provoque un aplatissement notable des courbes dose-action de l'isoprénaline. Aviado (1965), et Oskoui et Aviado (1969) ont observé chez le Chien une réduction des résistances aériennes sous l'influence, respectivement de la phényléphrine et de la noradrénaline et ces auteurs suggèrent qu'il faut en rechercher l'origine dans la rétraction ("Shrinkage") de la muqueuse bronchique. Dans la mesure où le practolol ne s'oppose que modérément aux effets vasodilatateurs de l'isoprénaline, il est possible que l'on observe ici, avec cette substance, des effets inverses de ceux décrits par Aviado (1965) et Oskoui et Aviado (1969) : la dilatation des vaisseaux de la muqueuse bronchique induite par l'isoprénaline (Martinez et coll., 1961) et l'encombrement des voies aériennes qui en résulte pourrait expliquer l'augmentation des résistances aériennes observée. Le phénomène n'apparaît d'ailleurs pas avec le propranolol qui supprime aux mêmes doses les effets vasodilatateurs et bronchodilatateurs de l'isoprénaline et ne provoque pas d'aplatissement de ses courbes dose-action. Il apparaît ainsi qu'au niveau des poumons, l'isoprénaline exerce une action bronchodilatatrice principale, mais que par deux mécanismes au moins, cholinergique réflexe et vasculaire, elle tend à en réduire l'importance.

4. Compliance pulmonaire :

La relation dose-action n'étant pas de type linéaire pour ce qui est des effets de l'isoprénaline sur la compliance pulmonaire, et l'action des inhibiteurs β -adrénergiques étudiés ne pouvant être évaluée avec précision, l'intérêt de la détermination de la compliance pulmonaire apparaît limité en regard de celle de la résistance pulmonaire.

CHAPITRE X

ETUDE DU MECANISME DE L'INTERACTION

ETHER - PROPRANOLOL AU NIVEAU DES BRONCHES

INTRODUCTION

Différents travaux expérimentaux ont déjà souligné les risques que pouvait comporter, sur le plan respiratoire, l'administration de certains anesthésiques volatils après un prétraitement par les inhibiteurs β -adrénergiques. La potentialisation de la toxicité se traduit notamment par l'apparition d'un bronchospasme, aussi bien chez le Cobaye (Boissier et coll., 1968 a, 1968 b) que chez le Chien (Rousse, 1969). Seuls, l'isoprénaline à fortes doses, la papavérine et certains dérivés de la théophylline ont permis d'assurer une protection vis-à-vis de cet effet toxique (Boissier et coll., 1968 b).

Dans le présent travail, nous avons entrepris d'étudier le bronchospasme éther-propranolol sur le plan des modifications de la compliance et des résistances pulmonaires. De plus, nous avons recherché quels mécanismes pouvaient être à son origine. L'éther est par lui-même bronchoconstricteur (Colgan, 1965, Smith et Volpitto, 1960, Whitteridge et Bulbring, 1944), mais il entraîne également une décharge de catécholamines (Black et coll., 1969, Brewster et coll., 1954, Hamelber et coll., 1960, Millar et Morris, 1966, Price et coll., 1959, Richardson et coll., 1957, Watts, 1955). Dans ces conditions, on peut admettre que, si chez l'animal normal ces effets se compensent, chez l'animal prétraité par les inhibiteurs β -adrénergiques, l'effet bronchoconstricteur de l'éther peut alors pleinement se démasquer. C'est d'ailleurs ce que l'on observe chez l'Homme sur le plan cardiovasculaire (Jorfeldt et coll., 1967).

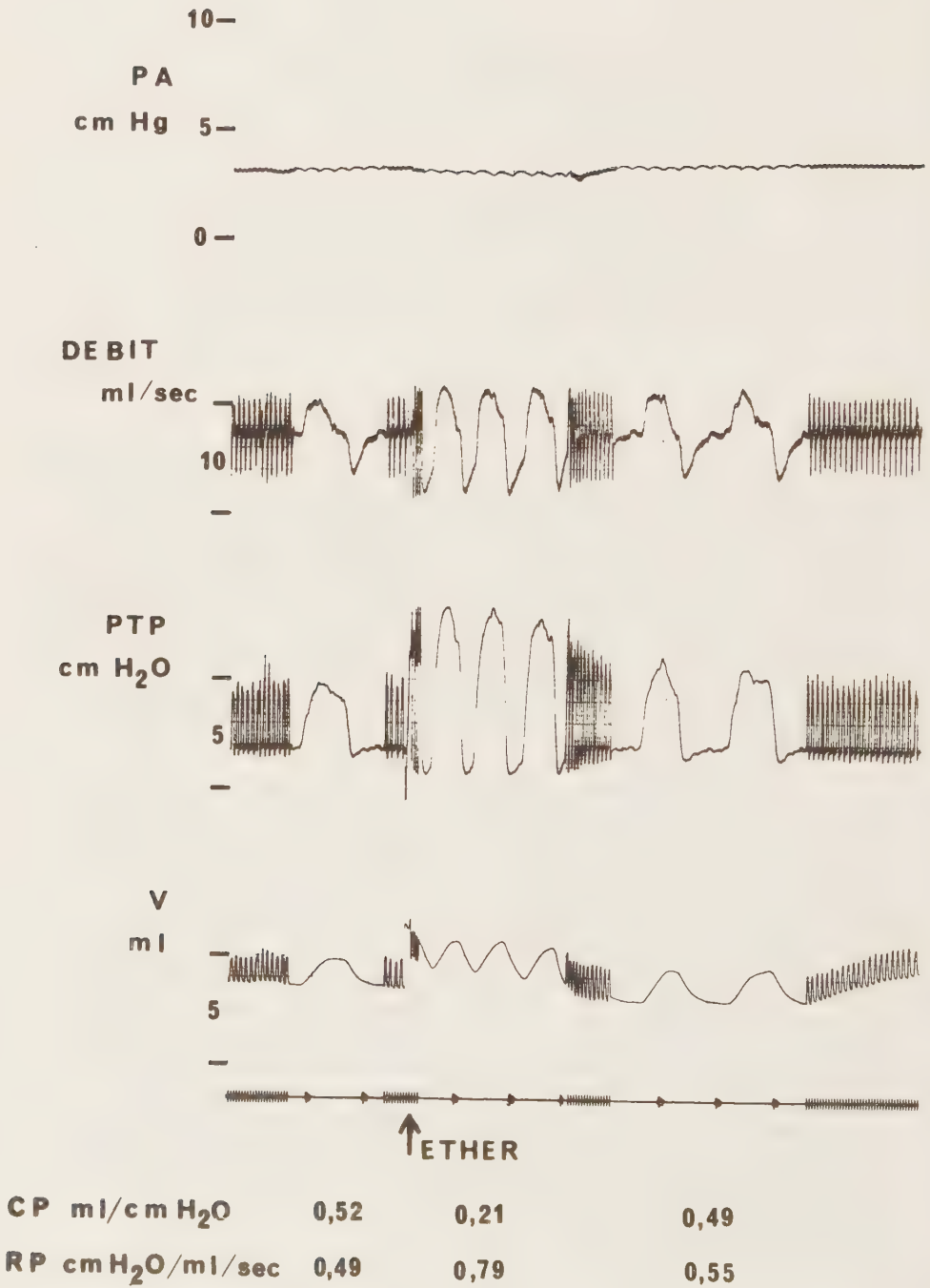


Figure 25 -

Action de l'éther sur les paramètres ventilatoires et la pression artérielle du Cobaye.

METHODES

Des cobayes mâles, pesant de 400 à 600 g, sont anesthésiés à l'uréthane (1,25 g/kg, i.p.), trachéotomisés et placés en décubitus dorsal. Ils respirent spontanément. La pression artérielle est mesurée à la carotide au moyen d'un capteur de pression Sanborn 267 A.

La compliance globale dynamique et les résistances dynamiques pulmonaires sont calculées selon Amdur et Mead (1958) à partir des valeurs du débit et du volume courant obtenues par pléthysmographie ; la pression intrathoracique est obtenue à partir des pressions intrapleurale ou esophagienne.

Les résultats sont exprimés en pourcentage de variation ; pour tenir compte, dans la détermination des moyennes de l'apparition d'une apnée par suite d'une bronchoconstriction particulièrement intense chez certains animaux, les modifications de résistance ont été exprimées en modifications de conductance ; cette dernière est l'inverse de la première. Ainsi, lorsque les résistances aériennes sont infinies, la conductance est nulle et son pourcentage de variation est de -100 p.cent. Les déterminations sont faites 8,25 et 60 secondes après l'administration de l'éther. Quarante-trois cobayes au total ont été utilisés au cours de ces expériences.

Substances : les substances utilisées ont été (doses exprimées en sels) : chlorhydrate de propranolol, sulfate d'atropine, et (doses exprimées en base) : diiodure d'hexaméthonium, adrénaline, réserpine. La réserpine, en solution dans l'acide ascorbique à 10 p.100, a été injectée par voie i.m. 18 heures avant l'expérimentation, et l'adrénaline, en solution à 0,5 µg/ml, a été perfusée à la vitesse de 0,5 ml/min (Perfuseur Braun 1830). Toutes les autres substances ont été administrées par voie veineuse en injection lente (8 à 10 min). L'éther a été administré au cobaye par voie respiratoire (insufflation de 5 ml d'un mélange gazeux d'éther dans l'air à la concentration de 20 à 25 p.100).

RESULTATS

ACTION PROPRE DE L'ETHER :

Les figures 25 et 26 illustrent les effets respiratoires engendrés par l'administration d'éther chez le Cobaye. Ceux-ci se traduisent par des diminutions significatives de la compliance et de la conductance pulmonaires. Cet effet bronchoconstricteur est de courte durée (Tableau XXV). La fréquence respiratoire est augmentée de manière

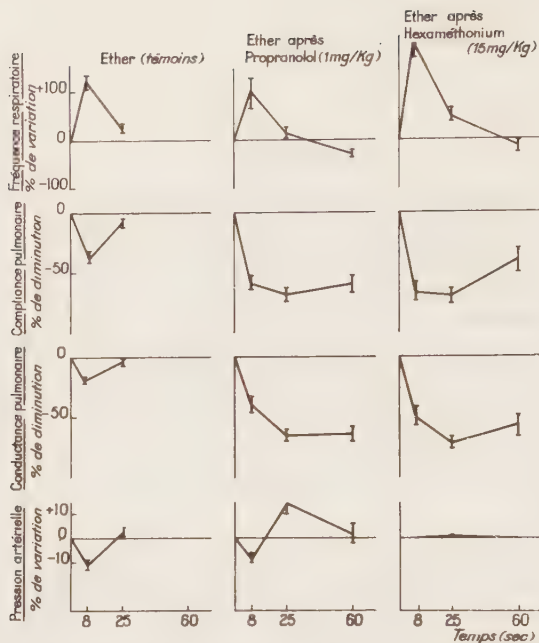


Figure 26 - Cinétique de l'action de l'éther sur les paramètres ventilatoires et la pression artérielle du Cobaye non prétraité et prétraité par le propranolol ou l'hexaméthonium.

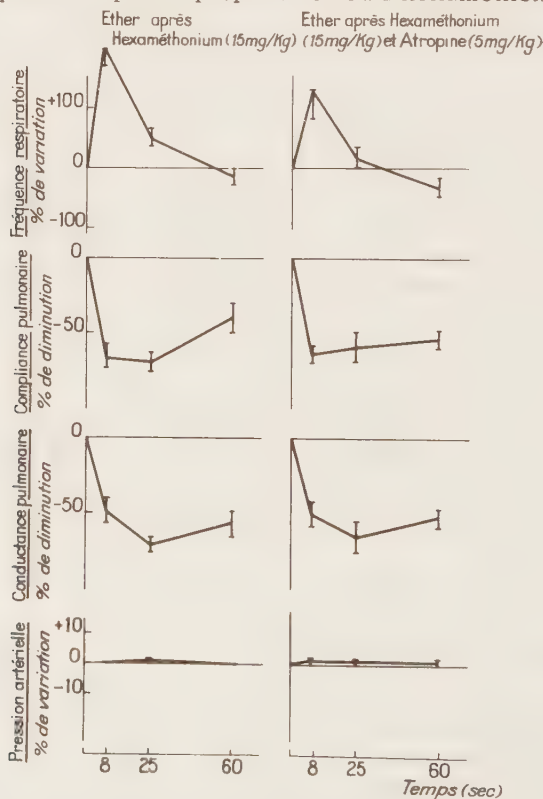


Figure 28 - Cinétique de l'action de l'éther sur les paramètres ventilatoires et la pression artérielle du Cobaye prétraité par l'hexaméthonium ou l'association hexaméthonium + atropine.

importante, mais cet effet est lui aussi relativement fugace. Enfin, l'éther entraîne une hypotension qui est suivie dans certains cas d'une phase hypertensive (14 fois sur 34), dans d'autres, d'un retour progressif de la pression artérielle à la normale (20 fois sur 34).

ACTION PROPRE DU PROPRANOLOL :

Le propranolol, à la dose de 1 mg/kg, entraîne chez le Cobaye une diminution significative de la compliance, une augmentation significative de la pression artérielle et une tendance à l'augmentation des résistances pulmonaires. Ces phénomènes sont illustrés par le Tableau XXVI.

	nombre d' animaux	Pourcentage de variation ($\pm$ écart type) sous l'influence du propranolol (1 mg/kg)
Compliance Pulmonaire	8	$-14,9 \pm 4,2^a$
Résistance Pulmonaire	8	$+19,1 \pm 8,8$
Pression Artérielle	8	$+11,5 \pm 3,2^a$

a : variation significative ($p < 0.01$) par rapport aux animaux ne recevant pas de propranolol.

TABLEAU XXVI

Effets du propranolol sur les paramètres ventilatoires et la pression artérielle du Cobaye.

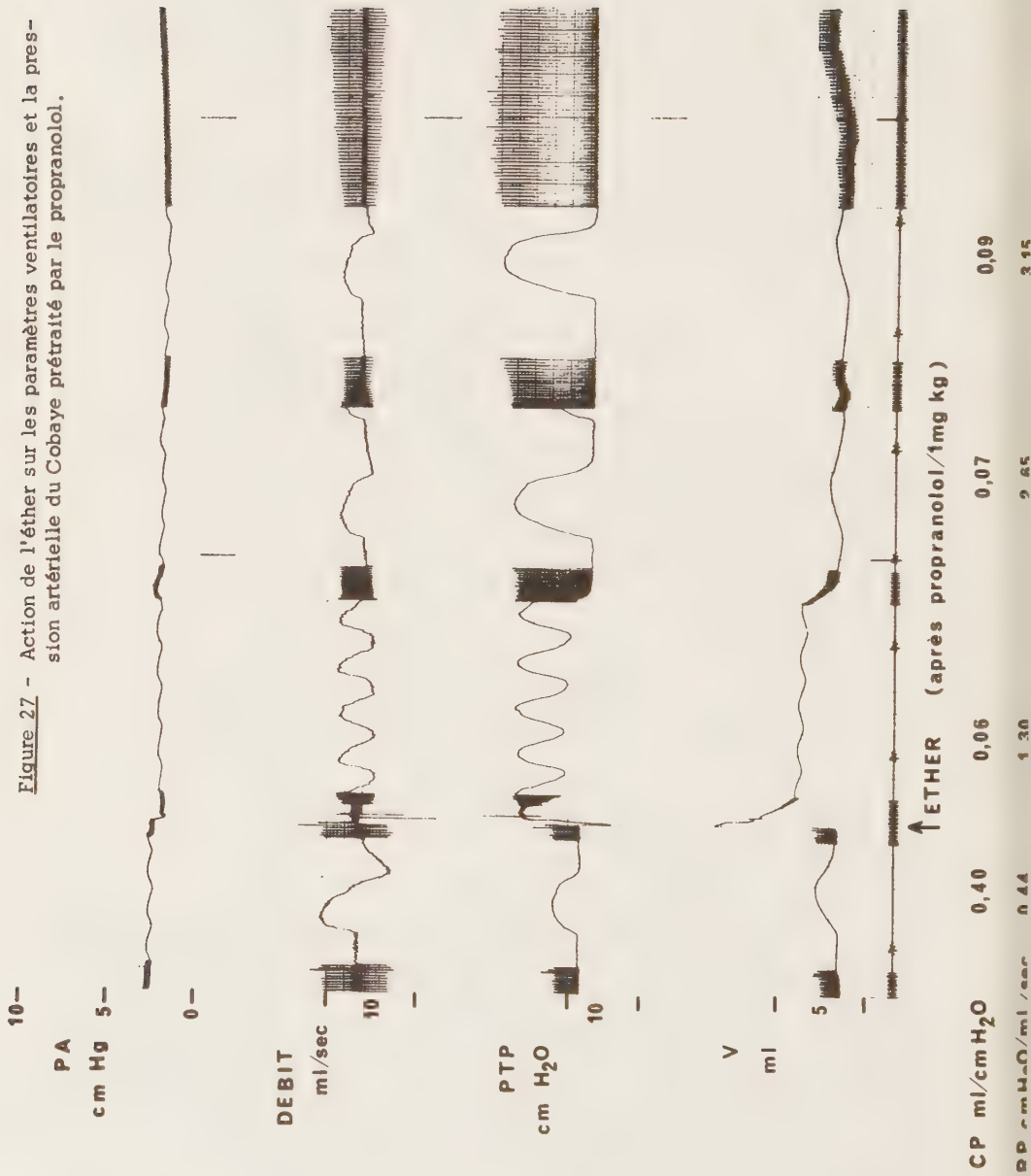
ASSOCIATION ETHER - PROPRANOLOL :

Les effets de l'éther sur la compliance et les résistances dynamiques pulmonaires sont très largement potentialisés par le prétraitement des animaux au propranolol (1 mg/kg) (Tableau XXV, figures 26 et 27). Cette potentialisation est encore significative ($p < 0.01$) 60 secondes après l'administration d'éther. La durée de la bronchoconstriction est, elle aussi, significativement allongée (Tableau XXV). Toutefois, la dispersion des résultats est assez grande : la potentialisation a été faible dans trois expériences, forte dans treize, et chez les trois derniers animaux, elle a entraîné un arrêt respiratoire.

ASSOCIATION ETHER - GANGLIOPLEGIQUE ET ETHER - GANGLIOPLEGIQUE - ATROPINE :

L'administration d'éther chez les animaux prétraités

Figure 27 - Action de l'éther sur les paramètres ventilatoires et la pression artérielle du Cobaye prétraité par le propranolol.



Substances administrées (mg/kg)	nombre d' animaux	nombre d'apnées du fait de la bronchoconstriction	Durée de l'effet ^a chez les autres animaux (secondes)
0 (Témoins)	34	0	36,9 ± 5,5
Propranolol 1	19	3	239,7 ± 49,0 ^b
Hexaméthonium 15	7	1	172,6 ± 43,4 ^b
Hexaméthonium 15 + Atropine 5	10	2	127,7 ± 28,5 ^b
Résérpine 5	9	0	52,0 ± 11,1
Résérpine 5 + Hexaméthonium 15 + Atropine 5	9	2	170 ± 95,4

a : moyenne ± écart type.

b : variation significative ($p < 0.05$) par rapport à l'effet de l'éther seul.

TABEAU XXV

Nature et durée de l'effet bronchoconstricteur de l'éther chez le
Cobaye à la suite de différents prétraitements.

Substances administrées (mg/kg)	nombre d' animaux	nombre d'apnées du fait de la bronchoconstriction	Durée de l'effet chez les autres animaux (secondes) ^a
Propranolol 1 : avant la perfusion pendant la perfusion	7	0	241,0 ± 41,0
	7	0	171,3 ± 28,7
Résérpine 5 + Hexaméthonium 15 + Atropine 5 : avant la perfusion pendant la perfusion	7	2	170,0 ± 95,4
	7	0	60,0 ± 14,3

a : moyenne ± écart type.

TABLEAU XXVII

Effets d'une perfusion d'adrénaline sur la nature et la durée de l'action
bronchoconstrictrice de l'éther à la suite de différents prétraitements.

Figure 29 - Cinétique de l'action de l'éther sur la ventilation et la pression artérielle du Cobaye pré-traité par la réserpine ou par l'association réserpine - hexaméthonium - atropine.

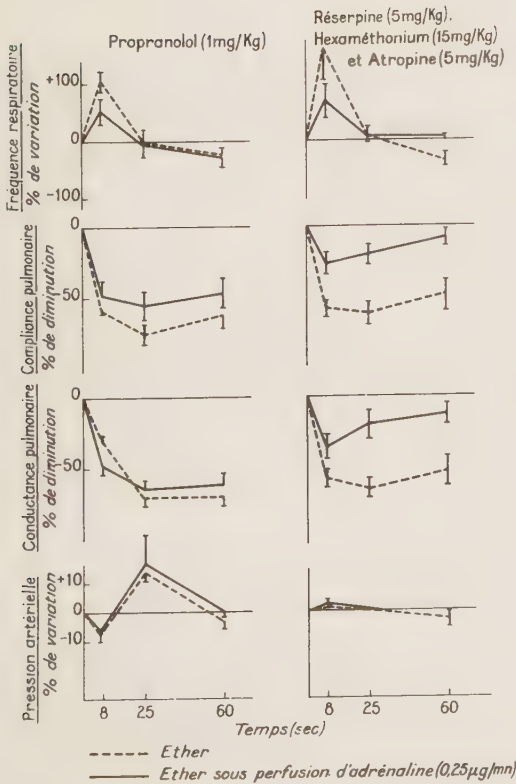
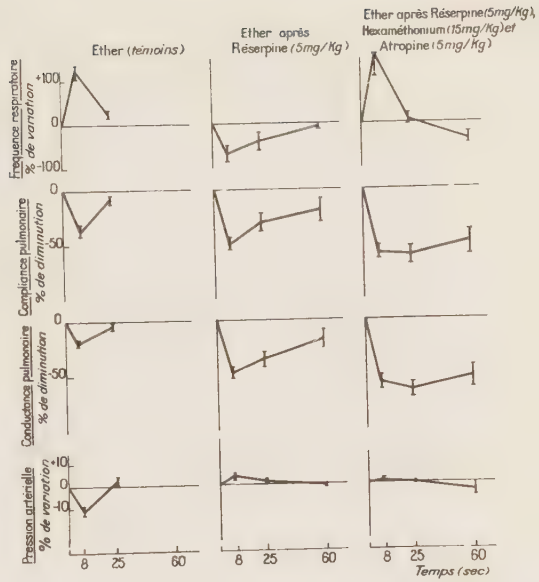


Figure 30 - Effets d'une perfusion d'adrénaline sur la cinétique de l'action de l'éther.

par l'hexaméthonium ou par l'association gangliopliégique-atropine, fait également apparaître une potentialisation de l'action bronchoconstrictrice de l'éther, voisine de celle observée avec le propranolol (Tableau XXV, figures 26 et 28). Ici encore, les diminutions de compliance et de conductance observées restent significatives ($p < 0.01$) pendant au moins 60 secondes. La durée de l'action est également prolongée (Tableau XXV).

Aucune différence n'est observée entre les effets potentialisateurs de l'hexaméthonium utilisé seul, ou de l'association hexaméthonium-atropine vis-à-vis de la bronchotoxicité de l'éther. Enfin, les modifications tensionnelles engendrées par l'éther sont abolies par les deux types de prétraitement.

ASSOCIATION ETHER - RESERPINE ET ETHER - RESERPINE - HEXAMETHONIUM - ATROPINE :

Le prétraitement par la réserpine (5 mg/kg) entraîne également une potentialisation de l'action bronchoconstrictrice de l'éther (Tableau XXV, figure 29). Les phénomènes d'hypotension et de polypnée observés après inhalation d'éther chez l'animal non prétraité se trouvent inversés par la réserpine.

L'administration d'hexaméthonium et d'atropine à l'animal réserpiné permet d'observer sous l'influence de l'éther un bronchospasme dont l'intensité et la durée sont analogues à celles obtenues avec les associations éther-gangliopliégique et éther-gangliopliégique-atropine (Tableau XXV, figure 29). Enfin, les phénomènes respiratoires et tensionnels sont analogues à ceux observés avec l'association gangliopliégique-atropine.

MODIFICATIONS APORTEES PAR UNE PERFUSION D'ADRENALINE :

Alors que chez l'animal prétraité au propranolol la perfusion d'adrénaline ($0,25 \mu\text{g}/\text{min}$) ne modifie pas la potentialisation de l'action bronchoconstrictrice de l'éther, chez les animaux prétraités par la réserpine, l'hexaméthonium et l'atropine au contraire, elle réduit de manière significative les phénomènes de bronchoconstriction (Tableau XXVII, figure 30).

DISCUSSION

I - ACTIONS DE L'ETHER :

Il ne nous a pas été possible d'approfondir l'étude de l'action de l'éther en fonction des doses administrées, car il est difficile d'évaluer avec précision les quantités absorbées et plus encore, celles résorbées par le Cobaye.

En effet, aux incertitudes de la méthode d'administration de l'éther, s'ajoutent celles résultant des paramètres ventilatoires du Cobaye (fréquence respiratoire, volume courant, état du parenchyme pulmonaire).

a) Action bronchoconstrictrice :

L'augmentation des résistances dynamiques pulmonaires provoquée par l'éther peut être attribuée à une action propre de cet anesthésique sur la musculature lisse des voies aériennes. Aucun réflexe cholinergique ne paraît impliqué dans cette action puisqu'elle est potentialisée par l'administration de ganglioplégiques.

La diminution de compliance est pour sa plus grande part la conséquence de l'augmentation des résistances aériennes périphériques (bronchioles respiratoires, conduits alvéolaires). Comme nous l'avons déjà vu à propos des actions de l'histamine et des inhibiteurs β -adrénergiques, la contracture de ces voies entraîne en effet une atéléctasie secondaire des espaces ventilatoires correspondants : ainsi, au cours du cycle respiratoire, ceux-ci ne subissent pas la totalité de la variation de volume que permettrait leur propre compliance, et le volume restant est supporté par les espaces alvéolaires dont les conduits sont plus perméables. Dans ces conditions, en raison du nombre réduit d'espaces alvéolaires qui participent à la variation totale du volume, la résistance élastique globale du parenchyme pulmonaire se trouve accrue. L'augmentation de la fréquence respiratoire aggrave cette altération de la compliance.

Une action directe au niveau de la substance tensioactive ne semble pas devoir être envisagée, car les vapeurs d'éther sont dépourvues d'action sur les qualités du surfactant (Evans et coll., 1966, Miller et Thomas, 1967, Zelkowitz et coll., 1968). Seul, l'éther liquide en modifie les propriétés (Brown, 1967).

L'observation de cette action bronchoconstrictrice est en accord avec les résultats de Whitteridge et Bulbring (1944), Smith et Volpitto (1960) et Colgan (1965).

b) Action sur la fréquence respiratoire :

Parmi les mécanismes envisagés par Severinghaus et Larson (1965) pour expliquer l'augmentation de la fréquence respiratoire observée sous l'influence de l'éther, on peut retenir dans l'expérimentation présente :

- soit une sensibilisation des récepteurs pulmonaires à l'étirement (Katz et Ngai, 1962, Whitteridge et Bulbring, 1944), qui résulterait d'une action directe au niveau des récepteurs, mais aussi d'une action indirecte, non spéci-

fique, due à la diminution de compliance (Comroe, 1967) ;

- soit une irritation des voies aériennes (Widdicombe, 1963) qui, ici encore, s'exercerait par l'intermédiaire de la diminution de compliance ;
- soit une action centrale (Muallem et coll., 1969) ;
- soit une action par l'intermédiaire des catécholamines endogènes, libérées par l'éther (Black et coll., 1969).

Toutefois, il n'est pas possible, dans l'état actuel de nos connaissances, de préciser la part de chacun de ces mécanismes dans l'augmentation observée de la fréquence respiratoire.

c) Action tensionnelle :

En ce qui concerne l'action tensionnelle biphasique de l'éther, il apparaît probable que l'hypotension observée est essentiellement d'origine réflexe, puisqu'elle est supprimée par les ganglioplégiques et la réserpine ; la phase hypertensive, quant à elle, est sans doute liée à la libération de catécholamines, puisqu'elle est potentialisée par le propranolol et abolie par les ganglioplégiques.

II - ACTION PROPRE DU PROPRANOLOL :

La diminution de compliance et l'augmentation des résistances pulmonaires observées chez le Cobaye sous l'influence du propranolol ne sont, comme nous l'avons déjà montré, que modérées à la dose administrée.

III - INTERACTION ETHER - PROPRANOLOL :

La potentialisation considérable, en intensité et en durée, de l'action bronchoconstrictrice de l'éther, qui apparaît sous l'influence d'un prétraitement par le propranolol s'observe aussi après ganglioplégie, réalisée soit par l'hexaméthonium, soit par l'association hexaméthonium-atropine, qui entraîne un blocage médullosurrénalien total (Kayaalp et Mc Isaac, 1969), soit encore, par déplétion catécholaminique par la réserpine, surajoutée au blocage ganglionnaire.

Or, on sait que l'éther est à même de provoquer une libération de catécholamines. Millar et Biscoe (1965, 1966) ont montré que l'activité électrique des fibres pré-ganglionnaires cervicales et splanchniques et des fibres postganglionnaires carotidiennes et hypogastriques est augmentée chez le Lapin par l'éther. Par ailleurs, ce dernier provoque une élévation du taux des catécholamines plasmatiques, tant chez l'Homme (Black et coll., 1969, Hamelber et coll., 1960, Price et coll., 1955), que chez le Chien

(Brewster et coll., 1953, Millar et Morris, 1961, Richardson et coll., 1957, Watts, 1965) et le Lapin (Watts, 1965). Il y a tout lieu de penser, comme nos expériences le suggèrent, qu'il en va de même chez le Cobaye.

Dans ces conditions, on peut admettre que les effets des catécholamines au niveau des récepteurs β -adrénergiques de l'arbre pulmonaire neutralisent l'action bronchoconstrictrice de l'éther. Mais après administration de propranolol, cette protection disparaît du fait du blocage des récepteurs β . Il en va de même lorsque cette libération est empêchée, soit par blocage ganglionnaire, soit par déplétion préalable par la réserpine. Cette libération de catécholamines semble s'effectuer essentiellement à partir de la médullosurrénale, et sans doute, dans une moindre mesure, à partir des terminaisons sympathique ; en effet, le seul prétraitement par la réserpine ne fait apparaître qu'un bronchospasme d'intensité modérée.

Quoiqu'il en soit, il apparaît que, dès que l'effet protecteur des catécholamines est supprimé par un mécanisme quelconque, l'effet bronchoconstricteur de l'éther est à même de se développer pleinement et il semble que ce soit là que réside le mécanisme principal du bronchospasme.

Une confirmation de ce mécanisme est fournie par les expériences effectuées sous perfusion d'adrénaline. Alors que chez l'animal prétraité par le propranolol, c'est-à-dire dont les récepteurs β -adrénergiques ont été bloqués, la perfusion d'adrénaline restaure largement les valeurs des paramètres de la mécanique ventilatoire. En effet, dans ce cas, les récepteurs β -adrénergiques étant libres, la perfusion se substitue à la décharge de catécholamines qui apparaît d'habitude chez le Cobaye normal.

Toutefois, la comparaison des potentialisations observées sous l'influence du propranolol d'une part, et de l'association réserpine-hexaméthonium-atropine d'autre part, fait apparaître que dans le premier cas, si l'intensité de l'effet n'est pas augmentée, la durée du bronchospasme est plus prolongée. On peut donc penser, qu'à côté de la suppression du rôle correcteur capital exercé par les catécholamines, d'autres facteurs entrent en jeu, par exemple l'action dépressive propre du propranolol au niveau de l'arbre trachéobronchique, du même type que celle que l'on observe sur le myocarde.

CONCLUSION A L'ETUDE DE L'ACTION BRONCHOPULMONAIRE

DES INHIBITEURS β - ADRENERGIQUES

L'étude de l'action bronchopulmonaire des inhibiteurs β -adrénergiques nous a tout d'abord montré qu'il existait entre eux d'importantes différences, permettant de les classer en trois catégories :

- la première, comprend le prinodolol, le sotalol et le SD 2124-01. Il s'agit d'inhibiteurs β -adrénergiques dont l'action paraît correspondre à la seule abolition du tonus β -adrénergique au niveau des bronches. La suppression de ce dernier, chez le Cobaye, se traduit alors par une augmentation de la résistance pulmonaire de l'ordre de 10 à 15 p.cent.

- la seconde comprend le propranolol et son isomère dextrogyre. Ces substances, tout comme les premières, abolissent le tonus bronchodilatateur sympathique, mais exercent en plus une action bronchoconstrictrice propre. Cet effet peut, en dépit des différences de structures anatomiques existant entre les bronches et le coeur, être rapproché de l'action dépressive que ces substances exercent au niveau du myocarde.

- la troisième est représentée par le practolol. La bronchoconstriction engendrée par cette substance est inférieure à celle exercée par les autres inhibiteurs β -adrénergiques ; cette différence est probablement liée à l'activité β -stimulante intrinsèque de cette substance, activité qui tend à se substituer au niveau des récepteurs aux effets des catécholamines endogènes.

De plus, ces résultats sont en accord avec ceux obtenus en clinique (Mc Neill et coll., 1964, Areskrog et Adolfson, 1969, Beumer, 1969), où le propranolol est contre-indiqué chez l'asthmatique, alors que le practolol ne l'est pas. Ils soulignent l'intérêt pratique, sur le plan de la pharmacologie prévisionnelle, de la détermination de l'action d'un inhibiteur β -adrénergique sur la résistance pulmonaire.

L'étude de l'antagonisme exercé par le propranolol, le practolol et la butoxamine vis-à-vis des effets broncho-pulmonaires de l'isoprénaline nous a conduit à différencier les récepteurs β -adrénergiques du poumon des récepteurs cardiaques, mais aussi des récepteurs vasculaires. Les récepteurs pulmonaires forment un sous-groupe β différent de ceux des β_1 et β_2 tels qu'ils ont classiquement été définis par Lands et coll. (1967). Mais plutôt que de créer une classe spéciale de récepteurs β_n , il semble préférable d'attendre, comme le suggère Bristow (1970), que la nature tant anatomique que biochimique des récepteurs β -adrénergiques soit connue plus précisément.

L'étude de l'antagonisme inhibiteurs β -adrénergiques - isoprénaline nous a également permis de souligner l'importance de la composante vasculaire dans le déterminisme du diamètre des voies aériennes, dont on a pu entrevoir le rôle dans l'action de l'isoprénaline.

x

x x

Enfin, l'étude de l'interaction entre le propranolol et l'éther au niveau des bronches a mis en relief l'importance de ce problème en anesthésiologie, puisque, en raison même du mécanisme mis en jeu, ce type d'accident risque de survenir lors de l'association à l'éther de tout inhibiteur β -adrénergique.

x

x x

CONCLUSIONS GENERALES

Notre travail nous a conduit à mettre au point une méthode de mesure de deux paramètres de la mécanique ventilatoire - la compliance et la résistance pulmonaires - chez le Chien et le Cobaye, à étudier l'action broncho-pulmonaire des inhibiteurs β -adrénergiques et à préciser la nature des récepteurs β -adrénergiques.

Pour celà, nous avons déterminé tout d'abord les conditions de mesure des compliance et résistance pulmonaires chez le Chien et décrit une méthode originale pour la détermination chez le Cobaye. De plus, nous avons étudié les effets de quelques agents bronchomoteurs et de leurs antagonistes. Nous avons ensuite étudié l'action broncho-pulmonaire des inhibiteurs β -adrénergiques sous trois aspects : action propre, antagonisme vis-à-vis des effets de l'isoprénaline, interaction avec les anesthésiques volatils.

Deux catégories de réflexions peuvent être proposées en conclusion de cette thèse :

- les premières sont relatives à la méthodologie exposée au cours de ce travail. Alors que l'étude de la compliance apparaît d'un intérêt limité, tant les facteurs impliqués dans son déterminisme sont nombreux et non actuellement dissociables par approche pharmacologique, la mesure de la résistance pulmonaire se révèle au contraire féconde quant aux résultats qu'on peut en obtenir.

- les secondes sont relatives à la mise en évidence et à la compréhension de l'action pharmacologique des inhibiteurs β -adrénergiques au niveau des bronches.

1 - Nous avons montré lors de l'étude de l'action broncho-pulmonaire de l'histamine et de la mépyramine que l'antagonisme entre ces deux substances n'est pas de type compétitif en ce qui concerne la compliance alors qu'il l'est pour ce qui est de la résistance. Dans ce dernier cas, il a été possible de quantifier l'activité antihistaminique de la mépyramine par le calcul d'une PA_{10} .

De même, l'étude de l'action de l'isoprénaline sur les paramètres de la mécanique ventilatoire nous a montré que l'augmentation de compliance pulmonaire induite par cette substance n'est pas proportionnelle à la dose administrée alors que la diminution de résistance pulmonaire l'est. Pour ce dernier paramètre, la relation log de la dose/effets obtenus est linéaire. L'action des inhibiteurs β -adrénergiques au niveau des bronches a pu être ainsi déterminée avec précision par l'étude de l'antagonisme que ces substances exercent vis-à-vis de l'isoprénaline. Nos résultats nous ont d'ailleurs conduit à une connaissance plus approfondie de la nature des récepteurs β -adrénergiques et des facteurs impliqués dans le déterminisme de la résistance pulmonaire.

Ainsi, alors que l'on aurait pu s'attendre à des variations opposées, mais liées, des compliance et résistance pulmonaires, nous avons observé des modifications pharmacologiques fondamentalement indépendantes de chacun de ces deux paramètres sous l'influence d'un certain nombre de réactifs pharmacologiques.

La détermination séparée de chacun de ces deux paramètres de la mécanique ventilatoire apparaît donc extrêmement intéressante puisqu'elle permet d'isoler de la réactivité broncho-pulmonaire une composante - la résistance pulmonaire - qui seule, permet d'évaluer in vivo l'activité de nombreuses substances (mépyramine, propranolol, practolol).

2 - Nous avons observé que l'isoprénaline engendre une diminution de la résistance pulmonaire par stimulation des récepteurs β -adrénergiques de la fibre musculaire lisse des voies aériennes. D'autre part, à la lumière des effets du practolol sur cette action broncho-dilatatrice il apparaît que deux autres composantes tendant à induire une broncho-contriction sous-jacente, interviennent également. Ces deux facteurs sont l'un cholinergique réflexe, lié à l'hypotension artérielle induite et l'autre, vasculaire, en rapport avec l'état de congestion de la muqueuse des voies aériennes.

L'étude de l'antagonisme isoprénaline-practolol en ce qui concerne la résistance pulmonaire a donc mis en évidence la multiplicité des facteurs impliqués dans le déterminisme de ce paramètre (fibre lisse musculaire, état de la muqueuse des voies aériennes) et l'importance de chacun d'eux.

L'étude de la résistance pulmonaire permet d'explorer l'ensemble de ces composantes et seule la résultante de ces dernières a une signification clinique réelle, puisque chez l'Homme, comme chez l'animal de laboratoire, une substance agira bien évidemment tant sur la musculature lisse des bronches que sur celle des vaisseaux. L'étude des effets d'une substance sur une trachée isolée, si importante et même indispensable sur le plan analytique, n'apparaît évidemment que partielle en ce qui concerne l'action broncho-pulmonaire globale.

C'est ce qu'ont montré Aviado (1965) et Oskoni et Aviado (1969) à propos de la phenylephrine et de la noradrénaline. Les substances qui stimulent les récepteurs α -adrénergiques induisent une constriction de la trachée isolée chez le cobaye, mais une diminution de la résistance pulmonaire par suite de leur action constrictrice au niveau des vaisseaux de la muqueuse des voies aériennes. C'est ce dernier effet qui explique leur action bénéfique dans le traitement de certains syndromes obstructifs.

3 - L'étude de l'action de différents inhibiteurs β -adrénergiques nous a fourni l'occasion d'illustrer la concordance entre nos résultats expérimentaux et les constatations cliniques ou pharmacologiques déjà effectuées.

Le propranolol, dont nous avons montré qu'il exerce chez le Cobaye une puissante action broncho-constrictrice est formellement contre-indiqué chez l'asthmatique. Par contre, avec le practolol, inhibiteur sélectif des effets β -adrénergiques cardiaques et pourvu de propriétés β stimulantes, on n'observe qu'un effet broncho-constricteur faible ; ce résultat corrobore ceux obtenus en clinique, montrant qu'il est possible d'utiliser cette dernière substance, au moins dans une certaine mesure, chez l'asthmatique.

Nous avons également montré la faible action broncho-constrictrice du procinolol. Le Sotalol, comme le prinozolol, exerce une action qui correspond probablement à la seule abolition du tonus adrénergique broncho-dilatateur au niveau des bronches.

L'étude de la résistance pulmonaire est importante tant sur le plan de la pharmacologie "explication d'un mécanisme d'action" que sur celui de la pharmacologie prévisionnelle.

4 - Dans la classification des récepteurs β -adrénergiques de LANDS et coll. (1967), ceux situés au niveau des bronches sont classiquement considérés comme faisant partie du sous-groupe β_2 . Or l'activité β -adrénolytique du practolol vis-à-vis de l'isoprénaline se situe en ce qui concerne les bronches entre celles s'exerçant aux niveaux vasculaires et cardiaques. Il en va de même avec la butoxamine, inhibiteur sélectif des effets β_2 -adrénergiques vasculaires, alors que le propranolol, dépourvu de toute sélectivité, inhibe d'une manière égale les effets de l'isoprénaline à tous les niveaux.

Les récepteurs β -adrénergiques pulmonaires forment donc un sous-groupe différent de ceux β_1 et β_2 classiquement définis par Lands et coll., 1967.

5 - Enfin, nous avons montré que le bronchospasme intense qui survient au cours de l'association du propranolol à l'éther est dû à la suppression de l'action bronchodilatatrice des catécholamines médullo-surrénaliennes que cet anesthésique libère simultanément. L'action broncho-constrictrice intense de l'éther, qui n'est plus dans ces conditions compensée par les effets inverses des catécholamines endogènes, est alors pleinement démasquée.

Ce mécanisme d'action explique donc que de tels accidents peuvent survenir au cours de l'association à l'éther de n'importe quel inhibiteur β adrénergique puisqu'ils sont liés à l'action β adrénolytique de ces substances au niveau des bronches.

BIBLIOGRAPHIE

- ABERG, G., DZEDIN, T., LUNDHOLM, L., OLSSON, L. et SVEDMYR, N. :
A comparative study of some cardiovascular effects of sotalol (MJ 1999) and propranolol.
Life Sci., 1969, 8, 353-365.
- ABLAD, B., BROGARD, M. et EK, L. :
Pharmacological properties of H 56/28, a β -adrenergic receptor antagonist.
Acta Pharmacol. Toxicol., 1967, 25, suppl. 2, 9-40.
- AGOSTINI, E.T., HIMM, E.F. et FENN, W.O. :
Comparative features of the mechanics of breathing.
J. Appl. Physiol., 1959, 14, 679-683.
- AHLQUIST, R.P. :
A study of the adrenergic receptors.
Am. J. Physiol., 1948, 153, 586-600.
- AMDUR, M.O. et MEAD, J. :
Mechanics of respiration in unanesthetized guinea-pigs.
Am. J. Physiol., 1958, 192, 364-368.
- ARAMENDIA, P. et KAUMANN, A.I. :
Inhibition of sympathomimetic effects on the cardiovascular system by 4-(2-isopropylamino-1 hydroxy-ethyl) methane sulfonanilide, hydrochloride (MJ 1999).
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1967, 155, 259-266.
- ARESKOG, N.H. et ADOLFSON, L. :
Effects of a cardio-selective beta-adrenergic blocker (ICI 50 172) at exercise in angina pectoris.
Brit. Med. J., 1969, 2, 601-603.
- ARUNLAKSHANA, O. et SCHILD, H.O. :
Some quantitative uses of drug antagonists.
Brit. J. Pharmacol. Chemother., 1959, 14, 48-58.

- ASKROG, V.F., PENDER, J.W., SMITH, T.C. et ECKENHOFF, J.E. :
Changes in respiratory dead space during halothane, cyclopropane and nitrous oxide anesthesia.
Anesthesiology, 1964, 25, 342-349.
- ATTINGER, E.O. :
Pulmonary mechanics and hemodynamics during changes in ventilation and blood volume.
J. Appl. Physiol., 1960, 15, 429-434.
- ATTINGER, E.O., MONROE, R.G. et SEGAL, M.S. :
The mechanics of breathing in different body positions.
I : normal subjects.
J. Clin. Invest., 1956, 35, 904-911.
- AVIADO, D.M. :
The lung circulation. Tome 1 : Physiology and Pharmacology.
Pergamon Press. Ed., Oxford, 1965.
- AVIADO, D.M., KISHIMOTO, T. et KNEIDINGER, H.J. :
Bronchopulmonary effects of pentaerythrityl tetranitrate and isoproterenol.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1969, 165, 274-285.
- AVIADO, D.M. :
Anti-asthmatic action of sympathomimetics : a review of the literature on their bronchopulmonary effects.
J. Clin. Pharmacol., 1970, 10, 217-221.
- BAÏSSET, A., COTONAT, J. et MONTASTRUC, P. :
Influence de l'alcalose gazeuse hypocapnique sur les effets β des sympathomimétiques.
Path. Biol., 1969, 17, 21-29.
- BAÏSSET, A., COTONAT, J., MONTASTRUC, P. et TRAN, M.A. :
Influence de l'acidose respiratoire sur divers effets des catécholamines.
J. Pharmacol. (Paris), 1970, 1, 195-208.
- BARRES, G. et GAUGE, P. :
Etude par le spirogramme électrique de l'influence de l'état physique du gaz sur le fonctionnement du pneumotachographe de Fleisch.
J. Physiol. (Paris), 1961, 53, 589-598.

- BARRETT, A.M., CROWTHER, A.F., DUNLOP, D., SHANKS, R.G. et SMITH, L.H. :
Cardioselective β -blockade.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 1967, 259, 152-153.
- BARRETT, A.M. et CARTER, J. :
Comparative chronotropic activity of β -adrenoceptive antagonists.
Brit. J. Pharmacol. Chemother., 1970, 40, 373-381.
- BASS, B.G. et BUCKLEY, N.M. :
Chloralose anesthesia in the dog : a study of drug actions and analytical methodology.
Am. J. Physiol., 1966, 210, 854-862.
- BERNECKER, C. et ROETSCHER, I. :
The beta-blocking effects of practolol in asthmatics.
Lancet, 1970, ii, 662.
- BEUMER, H.M. :
Local effects of beta-adrenergic blocking drugs.
Pharmacologia Clinica, 1969, 1, 172-173.
- BHATTACHARYA, B.K. et DELAUNOIS, A.L. :
An improved method for the perfusion of isolated lung of guinea pig.
Arch. Int. Pharmacodyn. Thér., 1955, 101, 495-501.
- BITO, L.Z. et EAKINS, K.E. :
The effect of general anesthesia on the chemical composition of blood plasma of normal rabbits.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1969, 169, 277-286.
- BLACK, G.W., ARDLE, L., McCULLOUGH, H. et UNNI, V.K.N. :
Circulating catecholamines and some cardiovascular, respiratory, metabolic and pupillary responses during diethyl ether anaesthesia.
Anaesthesia, 1969, 24, 168-179.
- BLACK, J.W. et STEPHENSON, J.S. :
Pharmacology of a new beta-receptor blocking compound (nethalide).
Lancet, 1962, ii, 311-314.
- BLACK, J.W., CROWTHER, A.F., SHANKS, R.G., SMITH, L.H. et DORNHORST, A.C. :
A new adrenergic beta-receptor antagonist.
Lancet, 1964, i, 1080-1081.

BLINKS, J.R. :

Evaluation of the effects of several beta-adrenergic blocking agents.

Ann. N.Y. Acad. Sci., 1967, 139, 673-685.

BORST, H.G., BERGLUND, E., WHITTENBERGE, J.L., MEAD, J.,

Mc GREGOR, M. et COLLIER, C. :

The effect of pulmonary vascular pressures on the mechanical properties of the lungs of anesthetized dogs.

J. Clin. Invest., 1957, 36, 1708-1714.

BOISSIER, J.R., ADVENIER, C., GIUDICELLI, J.F. et VIARS, P. :

Studies on the nature of the bronchial beta-adrenergic receptors.

European J. Pharmacol., 1971 a, 15, 101-109.

BOISSIER, J.R., GIUDICELLI, J.F., VIARS, P., ADVENIER, C.,

MOUILLE, P. et LARNO, S. :

Studies on 1-(o-cyclopropylphenoxy)-3-isopropylamino-2-propanol, a new β -adrenergic blocking drug.

European J. Pharmacol., 1971 b, 15, 151-159, sous presse.

BOISSIER, J.R., GIUDICELLI, J.F., VIARS, P. et LARNO, S. :

Bronchospasme par association éther-propranolol.

Anest. Anal. Réan., 1968 a, 25, 287-293.

BOISSIER, J.R., GIUDICELLI, J.F., VIARS, P. et LARNO, S. :

Interaction au niveau de l'arbre trachéobronchique entre les adrénolytiques β et quelques anesthésiques liquides volatils.

Thérapie, 1968 b, 23, 827-840.

BOISSIER, J.R., RATOUIS, R., DUMONT, C., DERIBLE, P.H. et

LAVAUUX, J.P. :

New β -adrenergic blocking agents. Cyclopropyl phenyl derivatives.

J. Med. Chem., 1970, 13, 388.

BOUHUYS, A., JONSSON, R., LICHTNECKERT, S., LINDELL, S.E.,

LUNDGREN, C., LUNDIN, G. et RINGQUIST, T.R. :

Effects of histamine on pulmonary ventilation in man.

Clin. Sci., 1960, 19, 79-94.

BREWSTER, W.R., Jr, ISAACS, J.P. et WAINØ-ANDERSEN, T. :

Depressant effect of ether on myocardium of the dog and its modification by reflex release of epinephrine and norepinephrine.

Am. J. Physiol., 1953, 175, 399-414.

- BRICK, I., HUTCHINSON, K.J., Mc DEVITT, D.G., RODDIE, I.C.
et SHANKS, R.G. :
Comparison of the effects of ICI 50 172 and propranolol
on the cardiovascular responses to adrenaline, isopre-
naline and exercise.
Brit. J. Pharmacol. Chemother., 1968, 34, 127-140.
- BRISTOW, M., SHERROD, T.R. et GREEN, R.D. :
Analysis of beta-receptor drug interactions in isolated
rabbit atrium, aorta, stomach and trachea.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1970, 171, 52-61.
- BRODY, A.W., CONNOLLY, J.J., Jr, et WANDER, H.J. :
Influence of abdominal muscle, mesenteric viscera and
liver on respiratory mechanics.
J. Appl. Physiol., 1959, 14, 121-128.
- BROWN, E.S. :
Aspiration and lung surfactant.
Anesthesia and Analgesia Cur. Res., 1967, 46, 665-672.
- BRUNNER, H., HEDWALL, P.R. et MEIER, M. :
Pharmacologische Untersuchungen mit 1-isopropylamino-3-
(o-allyloxyphenoxy)-2-propanol-hydrochlorid, einem
adrenergischen β -Rezeptoren-blocker.
Arneimittelforsch., 1968, 18, 164-170.
- BUYTENDIJK, H.J. :
Oesophagus druk en longelasticiteit.
Groningen, Oppenheim, 1949.
- BURDEN, D.T., PARKES, M.W. et GARDINER, D.G. :
Effet of β -adrenoceptive blocking agents on the response
to bronchoconstrictor drugs in the guinea-pig air over-
flow preparation.
Brit. J. Pharmacol. Chemother., 1971, 41, 122-131.
- CARO, C.G., BUTLER, J. et DUBOIS, A.B. :
Some effects of restriction of chest cage expansion on
pulmonary function in man. An experimental study.
J. Clin. Invest., 1960, 39, 573-583.
- CASTILLO, J.C. et DE BEER, E.J. :
The tracheal chain : I. A preparation for the study of
antispasmodics with particular reference to bronchodila-
tor drugs.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1947, 90, 104-109.

- CASTRO DE LA MATA, R., PENNA, M. et AVIADO, D.M. :
Reversal of sympathomimetic bronchodilatation by dichloro-isoproterenol.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1962, 135, 197-203.
- CHAHL, L.A. et O'DONNELLS.R. :
Actions of phenylephrine on β -adrenoceptors in guinea-pig trachea.
Brit. J. Pharmacol. Chemother., 1969, 37, 41-51.
- CHERNIAK, R.M., FARHI, L.E., ARMSTRONG, B.W. et PROCTOR, D.F. :
A comparison of esophageal and intrapleural pressure in man.
J. Appl. Physiol., 1955, 8, 203-211.
- CLEMENTS, J.A. :
Surface tension of lungs extracts.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1957, 95, 170
- CLEMENTS, J.A. :
Physicochemical properties of pulmonary surface film.
Proceed. International Union Physiol. Sci., XXII International Congress.
Leiden, 1962, Vol. I, part I, p. 268-274.
- CLEMENTS, J.A., BROWN, E.S. et JOHNSON, R.P. :
Pulmonary surface tension and the mucus lining of the lungs : some theoretical considerations.
J. Appl. Physiol., 1958, 12, 262-268.
- COLEBATCH, H.J.H., OLSEN, C.R. et NADEL, J.A. :
Effect of histamine, serotonin and acetylcholine on the peripheral airways.
J. Appl. Physiol., 1966, 21, 217-226.
- COLGAN, F.J. :
Relationship of changing bronchial caliber to respiration in the dog.
J. Appl. Physiol., 1964, 19, 803-811.
- COLLIER, H.O.J., HOLGATE, S.A., SCHACHTER, M. et SHORLEY, P.G. :
The bronchoconstrictor action of bradykinin in the guinea-pig.
Brit. J. Pharmacol. Chemother., 1960, 15, 290-297.
- COLLIER, C.R. et MEAD, J. :
Pulmonary exchange as related to altered pulmonary me-

chanics in anesthetized dogs.
J. Appl. Physiol., 1964, 19, 659-667.

COMROE, J.H. :

Physiologie de la respiration.
Masson et Cie Ed., Paris, 1967, 256 pages.

COOK, C.D., MEAD, J., SCHREINER, G.L., FRANK, N.R. et
CRAIG, J.M. :

Pulmonary mechanics during induced pulmonary edema in
anesthetized dogs.
J. Appl. Physiol., 1959, 14, 177-186.

CROSFILL, M.L. et WIDDICOMBE, J.G. :

Physical characteristics of the chest and lungs and the
work of breathing in different mammalian species.
J. Physiol. (London), 1961, 158, 1-14.

CULLUM, V.A., FARMER, J.B., JACK, D. et LEVY, G.P. :

Salbutamol, a new selective β -adrenoceptive receptor
stimulant.
Brit. J. Pharmacol. Chemother., 1969, 35, 141-151.

VAN DERIPE, D.R. et MORAN, N.C. :

Comparison of cardiac and vasodilator adrenergic bloc-
king activity of DCI and four analogs.
Fed. Proc., 1965, 24, 712

DIAMOND, L. :

Utilization of changes in pulmonary resistance for the
evaluation of bronchodilator drugs.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1967, 168, 239-250.

DIAMOND, L. :

On the locus of the airway constricting effect of his-
tamine in the dog.
J. Pharmac. Pharmacol., 1969, 21, 120-122.

DON, H.F. et ROBSON, J.G. :

The mechanics of respiratory system during anesthesia.
Anesthesiology, 1965, 26, 168-178.

DRIMAL, J., AVIADO, D.M. et CHO, Y.W. :

Bronchopulmonary and coronary vascular effects of pro-
pranolol and oxprenolol.
Eur. J. Pharmacol., 1971, sous presse.

DRIPPS, R.D. et SEVERINGHAUS, J.W. :

General anesthesia and respiration.
Physiol. Rev., 1955, 35, 741-777.

- DUCHÊNE-MARULLAZ, P., SCHAFF, G., DELORT, P. et BILLAUD, J. :
Influence de la yohimbine, de la phentolamine, du DCI,
du pronéthanol et du propranolol sur la fréquence cardia-
que du Chien.
Thérapie, 1967, 22, 1377-1390.
- DUCHÊNE-MARULLAZ, P., TALUARD, J. et BRET, N. :
Variations du CO₂ total artériel chez le Cobaye soumis
à un aérosol d'histamine. Modifications apportées par la
méthopromazine.
C.R. Soc. Biol., 1968, 162, 1180-1184.
- DUNGAN, K.W., CHO, Y.M., GOMOLL, A.W., AVIADO, D.M. et
LISH, P.M. :
Pharmacologic potency and selectivity of a new broncho-
dilator agent : soterenol (MJ 1992).
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1968, 164, 290-301.
- DUNLOP, D. et SHANKS, R.G. :
Selective blockade of adrenoceptive beta-receptors in
the heart.
Brit. J. Pharmacol. Chemother., 1968, 32, 201-218.
- DUROUX, P., ROBILLARD, M., CAUBARRERE, I., RUFF, F. et EVEN,
P. :
Physiopathologie de l'oedème pulmonaire.
Coeur, 1970, 1, 181-201.
- EGBERT, L.D., LAVER, M.B. et BENDIXEN, H.H. :
Intermittent deep breath and compliance during anesthe-
sia in man.
Anesthesiology, 1963, 24, 57
- EVANS, J.A., HAMILTON, R.W., Jr, KUENZIG, M.C. et PELTIER,
L.F. :
Effects of anesthetic agents on surface properties of
dipalmitoyl lecithin : lung surfactant model.
Anesthesia and Analgesia, 1966, 45, 285-289.
- EVERITT, B.J. et CAIRNCROSS, K.D. :
Adrenergic receptors in the guinea-pig trachea.
J. Pharmac. Pharmacol., 1969, 21, 97-102.
- FAMILIAR, R.G. :
Use of a technique for measuring pulmonary resistance
to airflow for the pharmacological evaluation of bron-
chodilator agents.
J. Pharm. Sci., 1967, 56, 765-767.

FARMER, J.B. et LEVY, G.P. :

A comparison of some cardiovascular properties of propranolol, MJ 1999 and quinidine in relation to their effects in hypertensive animals.

Brit. J. Pharmacol. Chemother., 1968, 84, 116-126.

FARRHI, L.E., OTIS, A.B. et PROCTOR, D.F. :

Measurement of intrapleural pressure at different points in the chest of the dog.

J. Appl. Physiol., 1957, 10, 15-18.

FERRIS, B.J., MEAD, J. et FRANK, N.R. :

Effect of body position on oesophageal pressure and measurement of pulmonary compliance.

J. Appl. Physiol., 1959, 14, 521-524.

FERRIS, B.G. et POLLARD, D.S. :

Effect of deep and quiet breathing on pulmonary compliance in man.

J. Clin. Invest., 1960, 39, 143-149.

FLEISCH, A. :

Nouvelles méthodes d'étude des échanges gazeux et de la fonction pulmonaire.

Beno Schwabe et Cie Ed., Bâle, 1954, p. 79-85.

FRANK, N.R., MEAD, J., SIEBENS, A.A. et STOREY, C.F. :

Measurements of pulmonary compliance in seventy healthy young adults.

J. Appl. Physiol., 1956, 9, 38-42.

FRANK, N.R., RADFORD, E.P. et WHITTENBERGER, J.L. :

Static volume pressure interrelations of the lungs and pulmonary blood vessels in excised cats' lungs.

J. Appl. Physiol., 1959, 14, 167-173.

FRY, D.L., STEAD, W.W., EBERT, R.V., LUBIN, R.I. et WELLS, H.S. :

Measurement of intra-esophageal pressure and its relationship to intrathoracic pressure.

J. Lab. Clin. Med., 1952, 40, 664

GILES, T.D., QUIROZ, A.C. et BURCH, G.E. :

Hemodynamic alterations produced by prolonged urethane anesthesia in the intact dog.

Am. Heart J., 1969, 78, 281-282.

- GIUDICELLI, J.F., SCHMITT, H. et BOISSIER, J.R. :
Studies on dl-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-indole (LB 46), a new potent beta-adrenergic blocking drug.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1969, 168, 116-126.
- GOETZMAN, B.W. et VISSCHER, M.B. :
The effects of alloxan and histamine on the permeability of the pulmonary alveols-capillary barriers to albumin.
J. Physiol. (London), 1969, 204, 51-61.
- GREEN, M. et WIDDICOMBE, J.G. :
The effects of ventilation of dogs with different gaz mixtures on airway resistance and lung mechanics.
J. Physiol. (London), 1966, 186, 363-381.
- GUIRGIS, H.H. :
The effect of adrenergic drugs on the isolated tracheal tube in vitro and on the bronchial resistance to inflation in vivo.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1969, 182, 147-160.
- HALPERN, B.N. :
Les antihistaminiques de synthèse. Essais de chimiothérapie des états allergiques.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1942, 68, 339-408.
- HAMELBER, W., SPROUSE, J.H., MAHAFFEY, J.E. et RICHARDSON, J.A. :
Catecholamine levels during light and deep anesthesia.
Anesthesiology, 1960, 21, 297-302.
- HAWKINS, D.F. et SCHILD, H.O. :
The action of drugs on isolated human bronchial chains.
Brit. J. Pharmacol. Chemother., 1951, 6, 682-690.
- HARICHAUX, P., MOLINE, J. et SAUVAGE, D. :
Bronchoconstriction par la noradrénaline chez le Cobaye in vivo : conditions d'apparition, limites significatives.
C.R. Soc. Biol., 1964, 158, 2437-2441.
- HERXHEIMER, H. :
The bronchoconstrictor action of propranolol aerosol in the guinea-pig.
J. Physiol. (London), 1967, 190, 41 P - 42 P.
- HOWE, R. et SHANKS, R.G. :
Optical isomers of propranolol.
Nature, 1966, 210, 1336-1338.

HUGUES, R.A., MAY, J. et WIDDICOMBE, J.G. :

Effect of pulmonary congestion and oedema on lung compliance.

J. Physiol. (London), 1958, 142, 306-312.

ITO, H. et AVIADO, D.M. :

Prevention of pulmonary emphysema in rats by progesterone.

J. Pharmacol. Exp. Ther., 1968, 161, 197-204.

JACKSON, I.M. :

Beta-adrenergic blockade by ICI 50 172.

J. Physiol. (London), 1968, 198, 28 P.

JACQUEMIN, C. et VARENE, P. :

Les propriétés élastiques du système thoraco-pulmonaire.
La compliance pulmonaire.

Le Poumon et le Coeur, 1968, 24, 889-938.

JAEGER, M.J. :

Les résistances visqueuses s'opposant à la ventilation.

Le Poumon et le Coeur, 1968, 24, 939-960.

JORFELDT, L., LORSTROM, B., MOLLER, J. et ROSEN, A. :

Propranolol in ether anesthesia. Cardiovascular studies in Man.

Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 1967, 11, 159-169.

KARCZEWSKI, W. et WIDDICOMBE, J.G. :

The role of the vagus nerve in the respiratory and circulatory responses to intravenous histamine and phenyl diguanide in rabbits.

J. Physiol. (London), 1969 a, 201, 271-291.

KARCZEWSKI, W. et WIDDICOMBE, J.G. :

The role of the vagus nerve in the respiratory and the circulatory reactions to anaphylaxis in rabbits.

J. Physiol. (London), 1969 b, 201, 293-304.

KATZ, R.L. et NGAY, R.L. :

Respiratory effects of diethyl ether in the cat.

J. Pharmacol. Exp. Ther., 1962, 138, 329-342.

KAYAALP, S.O. et Mc ISAAC, R.J. :

Muscarinic component of splanchnic adrenal transmission in dog.

Brit. J. Pharmacol. Chemother., 1969, 36, 286-293.

- KLIDE, A.M. et AVIADO, D.M. :
Mechanism for the reduction in pulmonary resistance induced by halothane.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1967, 158, 28-35.
- KNOWLES, J.H., HONG, S.K. et RAHN, H. :
Possible errors using oesophageal balloon in determination of pressure-volume characteristics of the lung and thoracic cage.
J. Appl. Physiol., 1959, 14, 525-530.
- KOCK (DE), M.A., NADEL, J.A., SWI, S., COLEBATH, H.J.H. et OLSEN, C.R. :
New method for perfusing bronchial arteries ; histamine bronchoconstriction and apnea.
J. Appl. Physiol., 1966, 21, 185-194.
- KOLLER, E.A. :
Atmung und Kreislauf im Anaphylaktischen Asthma bronchiale des Meerschweinchens. I. Atmungs und Kreislaufreaktionen des "Normaltieres".
Helv. Physiol. Pharmac. Acta, 1967 a, 25, 287-308.
- KOLLER, E.A. :
Atmung und Kreislauf im Anaphylaktischen Asthma bronchiale des Meerschweinchens. II. Die Bedeutung des N. vagus für die Atmungs und Kreislaufreaktionen.
Helv. Physiol. Pharmac. Acta, 1967 b, 25, 353-373.
- KOLLER, E.A. :
Atmung und Kreislauf im Anaphylaktischen Asthma bronchiale des Meerschweinchens. III. Die Lungenveränderungen in Asthmaanfall und die inspiratorische Reaktion.
Helv. Physiol. Pharmac. Acta, 1968, 26, 153-170.
- KONZETT, M. et RÖSSLER, R. :
Versuchsanordnung zu untersuchungen an der Bronchialmuskulatur.
Arch. Exp. Path. Pharmacol., 1940, 195, 71-74.
- KUENZIG, M., HAMILTON, R. et PELTIER, L. :
Dipalmitoyl-lecithin : studies on surface properties.
J. Appl. Physiol., 1965, 20, 779-782.
- LANDS, A.M., ARNOLD, A., Mc AULIFF, J.P., LUDUENA, F.P. et BROWN, T.G. :
Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines.
Nature (London), 1967, 214, 597-598.

LANGER, I. :

The bronchoconstrictor action of propranolol aerosol in asthmatic subjects.

J. Physiol. (London), 1967, 190, 41 P.

LARSEN, A.A. et LISH, P.M. :

A new bio-isoter : alkylsulphonamidophenethinol amine.

Nature, 1964, 203, 1283-1284.

LATONA (DE), L.M.L., DE LA MATA, R.C. et AVIADO, D.M. :

Local and reflex effects of bronchial arterial injection of drugs.

J. Pharmacol. Exp. Ther., 1961, 133, 195-303.

LEVY, B. :

Alterations of adrenergic responses by N-isopropylmethoxamine.

J. Pharmacol. Exp. Ther., 1964, 146, 129-138.

LEVY, B. :

The adrenergic blocking activity of N-tert-butylmethoxamine (butoxamine).

J. Pharmacol. Exp. Ther., 1966 a, 151, 413-422.

LEVY, B. :

Dimethylisopropyl methoxamine : a selective beta-receptor blocking agent.

Brit. J. Pharmacol. Chemother., 1966 b, 27, 277-285.

LEVY, B. :

A comparison of the adrenergic receptor blocking properties of 1-(4'-methylphenyl)-2-isopropylamino-propanol-HCl and propranolol.

J. Pharmacol. Exp. Ther., 1967, 156, 452-462.

LEVY, B. et WILKENFELD, B.E. :

An analysis of selective β -receptor blockade.

Eur. J. Pharmacol., 1969, 5, 227-234.

LEVY, B. et WILKENFELD, B.E. :

The actions of selective β -receptors antagonists on the guinea-pig trachea.

Eur. J. Pharmacol., 1970, 11, 67-74.

LEWIN, J.L., CROSS, C.E., RIEBEN, P.A. et SALISBURY, P.F. :

Influence of decreased vascular pressures on mechanics of ventilation in dogs.

Am. J. Physiol., 1960, 198, 873-876.

LILLY, J.C. :

Flowmeter for recording respiratory flow of human subjects.

In *Methods in Medical Research*, Comroe, J.H. Ed., Chicago. The Year Book Publishers Inc., 1950.

LISH, P.M., SHELANSKY, M.V., LABUDDE, J.A. et WILLIAMS, W.R. :

Inhibition of cardiac chronotropic action of isoprote-renol by sotalol (MJ 1999) in rat, dog and man.
Curr. Ther. Res., 1967, 9, 311-324.

LUBAWSKI, I. et WALE, J. :

Studies with LB 46, a new β -receptor blocking drug.
Eur. J. Pharmacol., 1969, 6, 345-348.

LULLING, J., EL SAYED, F. et LIEVENS, P. :

Ventilatory mechanics in the Dog.
Med. Pharmacol. Exp., 1967, 16, 481-495.

Mac DONALD, A.G., INGRAM, C.G. et Mc NEILL, R.S. :

The effect of propranolol on airway resistance.
Brit. J. Anaesth., 1967, 39, 919-924.

Mac DONALD, A.G. et Mc NEILL, R.S. :

A comparison of the effect on airway resistance of a new beta-blocking drug, ICI 50 172 and propranolol.
Brit. J. Anaesth., 1968, 40, 508-510.

MACHT, D.I. et TING, G.C. :

A study of antispasmodic drugs on the bronchus.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1921, 18, 373-398.

MARCELLE, R. :

Limites des méthodes indirectes d'appréciation des réactions bronchomotrices du Cobaye.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1970, 183, 406-409.

MARCELLE, R., BOTTIN, R., JACHMES, J. et LECOMTE, J. :

Réactions bronchomotrices de l'Homme sain après blocage des récepteurs β -adrénergiques.
Acta Allergologica, 1968, 23, 11 - 17.

MACKLIN, C.C. :

The pulmonary alveolar mucoid film and the pneumocytes.
Lancet, 1954, i, 1099-1104.

MARSHALL, R. et DUBOIS, A.B. :

The measurement of the viscous resistance of the lung tissues in normal man.

Clin. Sci., 1956, 15, 161-170.

MARTINEZ, J., DE LETONA, L., DE LA MATA, R.C. et AVIADO, D.M. :

Local and reflex effects of bronchial arterial injections of drugs.

J. Pharmacol. Exp. Ther., 1961, 133, 295-303.

MARTINEZ, L.R. et NORLANDER, O.P. :

Arterial oxygen tension during nitrous oxide-oxygen-halothane anaesthesia in patients with cardiovascular and pulmonary disease.

Acta Anaesth. Scand., 1967, ii, 353-364.

Mc CULLOCH, M.W., PROCTOR, C. et RAND, M.J. :

The entrancement of histamine bronchospasm after blockade of pulmonary sympathetic function.

J. Physiol. (London), 1967 a, 191, 130 P - 131 P.

Mc CULLOCH, M.W., PROCTOR, C. et RAND, M.J. :

Evidence for an adrenergic homeostatic bronchodilator reflex mechanism.

Eur. J. Pharmacol., 1967 b, 2, 214-223.

Mc KENNA, D.H., CORLISS, R.J., SIALERS, S., ZARNSTORFF, W.C., CRUMPTON, C.W. et ROWE, G.G. :

Effect of propranolol on systemic and coronary hemodynamics at rest and during simulated exercise.

Circulation Res., 1966, 19, 520-527.

Mc NEILL, R.S. :

Effect of a beta-adrenergic blocking agent, propranolol, on asthmatics.

Lancet, 1964, 2, 1101

Mc NEILL, R.S. et INGRAM, C.G. :

Effect of propranolol on ventilatory function.

Am. J. Cardiol., 1966, 18, 473-475.

MEAD, J. et COLLIER, C. :

Relation of volume history of lungs to respiratory mechanics in anesthetized dogs.

J. Appl. Physiol., 1959, 14, 669

- MEAD, J. et GAENSLER, E.A. :
Esophageal and pleural pressure in man, upright and supine.
J. Appl. Physiol., 1959, 14, 81-83.
- MEAD, J., LINDGREN, I. et GAENSLER, E.A. :
The mechanical properties of the lungs in emphysema.
J. Clin. Invest., 1955, 34, 1005
- MEAD, J. et WHITTENBERGER, J.L. :
Physical properties of human lungs measured during spontaneous respiration.
J. Appl. Physiol., 1953, 5, 779-796.
- MEIER (VON), J., LYDTIN, H. et ZOLLNER, N. :
Über die Wirkung von adrenergen β -Rezeptoren-blockern auf ventilatorische Funktionen bei obstruktiven Lungenkrankheiten.
Dtsch. Med. Wschr., 1966, 91, 145-147.
- MILIC-EMILI, J., MEAD, J., TURNER, J.M. et GLAUSER, E.M. :
Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons.
J. Appl. Physiol., 1964 a, 19, 207-212.
- MILIC-EMILI, J., MEAD, J. et TURNER, J.M. :
Topography of esophageal pressure as a function of posture in man.
J. Appl. Physiol., 1964 b, 19, 212-216.
- MILIC-EMILI, J. et PETIT, J.M. :
Relationship between endo-esophageal and intrathoracic pressure variations in dog.
J. Appl. Physiol., 1959, 14, 535-537.
- MILIC-EMILI, J. et PETIT, J.M. :
Effets de la teneur en O₂ de l'air inspiré sur les propriétés mécaniques des poumons chez l'Homme normal.
J. Physiol. (Paris), 1960, 52, 175
- MILLAR, R.A. et BISCOE, T.J. :
Preganglionic sympathetic activity and the effects of anaesthetics.
Brit. J. Anaesth., 1965, 37, 804-832.
- MILLAR, R.A. et BISCOE, T.J. :
Postganglionic sympathetic discharge and the effect of inhalation anaesthetics.
Brit. J. Anaesth., 1966, 38, 92-114.

MILLAR, R.A. et MORRIS, M.E. :

Sympatho-adrenal responses during general anaesthesia in dog.

Can. Anaesth. Soc. J., 1961, 8, 356-386.

MILLER, J.H. et SIMMONS, D.H. :

Rapid determination of dynamic pulmonary compliance and resistance.

J. Appl. Physiol., 1960, , 767-774.

MILLER, R.N. et THOMAS, P.A. :

Pulmonary surfactant, determinations from lung extracts of patients receiving diethylether or halothane.

Anesthesiology, 1967, 28, 1089

MILLS, J.E. et WIDDICOMBE, J.G. :

Role of the vagus nerves in anaphylaxis and histamine-induced bronchoconstrictions in guinea-pigs.

Brit. J. Pharmacol. Chemother., 1970, 39, 724-731.

MOORE, G.E. et O'DONNELL, S.R. :

A potent β -adrenoreceptor blocking drug : 4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-indole.

J. Pharm. Pharmacol., 1970, 22, 180-188.

MOUNT, L.E. :

Variations in the components of the ventilation hindrance of cat lungs.

J. Physiol. (London), 1956, 131, 393

MUALLEM, M., LARSON, C.P., Jr, et EGER, E.I. :

The effects of diethylether on PaCO₂ in dogs with and without vagal, somatic and sympathetic block.

Anesthesiology, 1969, 30, 185-191.

NADEL, J.A. :

Structure relationships in the airways : bronchoconstriction mediated via vagus nerve or bronchial arterial peripheral lung constriction mediated via pulmonary arteries.

Med. Thorac., 1965, 22, 231

NADEL, J.A., COLEBATH, H.J.H. et OLSEN, C.R. :

Location and mechanism of airway constriction after barium sulfate micro-embolism.

J. Appl. Physiol., 1964, 19, 387-394.

NADEL, J.A. et WIDDICOMBE, J.G. :

Effects of changes in blood gaz tension and carotid
sinus pressure on tracheal volume and total lung resis-
tance to airflow.

J. Physiol. (London), 1962, 163, 13-33.

NAGASAKA, M., BOUCKAERT, J., DE SCHAEPPDRYVER, A.F. et
HEYMANS, C. :

Adrenergic constriction in isolated guinea-pig lung re-
vealed by nethalide.

Arch. Int. Pharmacodyn., 1964, 149, 237-242.

NAHAS, G.G. :

Milieu intérieur et système parasympathique.

Journées d'Enseignement post-universitaire. IIIe réu-
nion internationale d'Anesthésiologie et de Réanima-
tion, Paris, 1971.

NAIMAK, A. :

Pulmonary blood flow and the incorporation of ^{14}C by
dog lung in vivo.

J. Appl. Physiol., 1966, 21, 1292-1298.

NAKANO, J. et KUSAHARI, T. :

Effect of β -adrenergic blockade on the cardiovascular
dynamics.

Am. J. Physiol., 1966, 210, 833-837.

NEERGAARD (VON), K. :

Neue auffassungen über einem Grundbegüff der Atem me-
chanik. Die Retraktionskraft der Lunge, abhängig von da
Oberflächensgannung in den Alveolen.

Z. Ges. Exptl. Med., 1929, 66, 373-394.

NEEGAARD (VON), K. et WIRZ, K. :

Über eine Methode zur Messung der Lungenelastizität
am lebenden Menschen, insbesondere beim Emphysem.

Z. Klin. Med., 1927, 105, 35-50.

NORLANDER, O., HERZOG, P., NORDEN, I., HOSSLI, G., SCHAEER,
H. et GATTIKER, R. :

Compliance and airway resistance during anaesthesia with
controlled ventilation.

Acta Anaesth. Scandinav., 1968, 12, 135-152.

O'DONNELL, S.R. :

A selective β -adrenoreceptor-stimulant (Th 1165 a),
related to orciprenaline.

Eur. J. Pharmacol., 1970, 12, 34-43.

OSKOU, M. et AVIADO, D.M. :

Cardiopulmonary effects of norepinephrine and propranolol.

Eur. J. Pharmacol., 1969, 5, 321-327.

OTIS, A.B., Mc KERROW, C.V., BARLETT, R.V., MEAD, J.,

Mc ILROY, M.B., SILVERSTONE, N.J. et RADFORD, E.P. :

Mechanical factors in distribution of pulmonary ventilation.

J. Appl. Physiol., 1956, 8, 427-443.

PARIENTE, R. :

Surfactant pulmonaire. Notions physiologiques et physiopathologiques actuelles.

Press. Méd., 1969, 77, 1871-1872.

PARMLEY, W.W. et BRAUNWALD, E. :

Comparative myocardial depressant and anti-arrhythmic properties of d-propranolol, dl-propranolol and quinidine.

J. Pharmacol. Exp. Ther., 1967, 158, 11-21.

PATIL, P.N. :

Steric aspects of adrenergic drugs. VIII. Optical isomers of beta-adrenergic receptor antagonists.

J. Pharmacol. Exp. Ther., 1968, 160, 308-314.

PATTLE, R.E. :

The alveolar lining surface. Proceedings of the international union of Physiol. Sci.

Vol. I, XXII International Congress, Leiden, 1962,

Part I, p. 263-267.

PEARSON, H. et JOHNSON, B. :

Adrenergic receptors in the guinea-pig trachea and lung.

Acta Pharmacol. et Toxicol., 1970, 28, 49-56.

PEARSON, L. et LANG, W.J. :

A comparison in conscious and anaesthetized dogs of the effect on blood pressure of bradykinin, kallidin, endothelin and kallikrein.

Eur. J. Pharmacol., 1967, 2, 83-87.

PETERS, R.M. :

Relationship between per cent carbon dioxide in inspired air and degree of bronchoconstriction.

Ann. Surg., 1955, 142, 461

PETIT, J.M. :

Applications de la mécanique pulmonaire à l'exploration fonctionnelle.

In : L'exploration fonctionnelle pulmonaire, DELOLIN, H., SADOUL, P. et ORIE, N.G.M., pp. 462-513, 1964, Edit. Méd. Flammarion, Paris.

PETIT, J.M. :

Physiopathologie de la dyspnée chez l'asthmatique.
1966, Maloine Ed., 354 pages.

PETIT, J.M. et MILIC-EMILI, J. :

Measurement of endoesophageal pressure.

J. Appl. Physiol., 1958, 13, 481-484.

PETIT, J.M., TROQUET J., DAMOISEAU, J., BOCCAR, M. et BELGE, G. :

Influence de la fréquence respiratoire sur l'élastance pulmonaire chez l'adulte normal.

Rev. Fr. et Clin. et Biol., 1962, 7, 405-408.

PETIT, J.M., TROQUET, J., SENTERRE, J., MELON, J., RADERMECKER, M. et LECOMTE, J. :

Effets du pentothal sodique sur la résistance dynamique pulmonaire de l'Homme.

C.R. Soc. Biol., 1961, 40, 1515-1524.

PIERCE, J.A., HOCOTT, J.B. et HEFLEY, B.F. :

Elastic properties and the geometry of the lungs.

J. Clin. Invest., 1961, 40, 1515-1524.

PIRNAY, F., DAMOISEAU, J. et PETIT, J.M. :

Influence de l'alcalose gazeuse sur les propriétés mécaniques pulmonaires de l'Homme normal.

Arbeits. Physiol., 1964, 20, 420-427.

POWELL, C.E. et SLATER, I.H. :

Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro-analogue of isoproterenol.

J. Pharmacol. Exp. Ther., 1958, 122, 480-488.

PRIANO, L.L., TRABER, D.L. et WILSON, R.D. :

Barbiturate anesthesia : an abnormal physiologic situation.

J. Pharmacol. Exp. Ther., 1969, 165, 126-135.

- PRICE, H.L., LINDE, H.W., JONES, R.E., BLACK, G.W. et PRICE, M.L. :
 Sympatho-adrenal responses to general anesthesia in man and their relation to hemodynamics.
 Anesthesiology, 1959, 20, 563-575.
- RADFORD, E.P., Jr :
 Static mechanical properties of mammalian lungs.
 In : FENN, W.O. and RAHN, H. (Ed.) : Handbook of Physiology. Section II : Respiration, Vol. 1. (Washington, D.C. : American Physiological Society), 1964, p. 429-449.
- RADFORD, E.P., Jr, et LEFCOE, N.M. :
 Effects of bronchoconstriction on elastic properties of excised lungs and bronchi.
 Am. J. Physiol., 1955, 180, 479-484.
- RAPER, C. et WALE, J. :
 Specificity of β -receptor antagonists.
 Eur. J. Pharmacol., 1968 a, 3, 279-281.
- RAPER, C. et WALE, J. :
 Propranolol, MJ 1999 and CIBA 39 089 Ba in ouabain and adrenaline induced cardiac arrhythmias.
 Eur. J. Pharmacol., 1968 b, 4, 1-12.
- REISSESSEN, F.D. :
 Ueber den Bau der Lungen.
 Beitr. Pathol. Anat. Allgem. Pathol., 1927, 76, 226-232.
- RICHARDSON, P.S. et STERLING, G.M. :
 Effects of β -adrenergic receptor blockade on airway conductance and lung volume in normal and asthmatic subjects.
 Brit. Med. J., 1969, 3, 143-145.
- RICHARDSON, J.A., WOODS, E.F. et RICHARDSON, A.K. :
 Plasma concentration of epinephrine and norepinephrine during anesthesia.
 J. Pharmacol. Exp. Ther., 1957, 119, 378-384.
- ROSENTHALE, M.E. et DERVINIS, A. :
 Improved apparatus for measurement of guinea-pig lung overflow.
 Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1968, 172, 91-94.
- ROUSE, W. :
 The effects of propranolol on the response to ether anaesthesia in dogs.
 Anaesthesia, 1969, 24, 157-167.

SAAMELI, K. :

Untersuchungen mit β -rezeptoren-blockern am isolierten Meerschweinchenvorhof.

Helv. Physiol. Acta, 1967, 25, CR 219 - CR 221.

SADOUL, P. :

Mesure de la capacité vitale et des débits maximaux.

In : L'exploration fonctionnelle pulmonaire, de H. DENOLIN, P. SADOUL et M.G.M. ORIE, 1964, p. 389-413, Flammarion Ed., Paris.

SADOUL, P., LACOSTE, J. et PETIT, J.M. :

Physiopathologie de l'insuffisance respiratoire.

Masson Ed., 1959.

SENTERRE, J. et PETIT, J.M. :

Influence de l'inspiration forcée sur la compliance pulmonaire de l'Homme normal.

Rev. Fr. et Clin. Biol., 1960, 4, 1007-1010.

SETNIKAR, I. et MESHIA, G. :

Proprieta elastiche del polmone e pi modelli mecanicci.

Arch. Fisiol., 1952, 52, 288-298.

SEVERINGHAUS, J.W. et STUPFEL, M. :

Respiratory dead space increase following atropine in Man, and atropine, vagal or ganglionic blockade and hypothermia in dogs.

J. Appl. Physiol., 1955, 8, 81-87.

SINGH, B.N. et VAUGHAN-WILLIAMS, E.M. :

A third class of anti-arrhythmic action. Effects on atrial and ventricular intracellular potentials and other pharmacological actions on cardiac muscle, of MJ 1999 and AH 3474.

Brit. J. Pharmacol. Chemother., 1970, 39, 675-687.

SMITH, R.H. et VOLPITTO, P.P. :

Bucking and bronchospasms as problems of anaesthesia.

J. Am. Med. Assoc., 1960, 172, 1499

TAKAGI, K., OSADA, E., TAKAYANAGI, I. et TAGA, F. :

Adrenergic receptors on some organs.

Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1967, 168, 212-219.

TEOTINO, U.M., POLOFRIZ, L., STEIS, G. et DELLA BELLA, D. :

Synthetic and pharmacological properties of some derivatives of p-aminophenyl ethanolamine.

J. Pharm. Pharmacol., 1963, 15, 26-33.

TIFFENEAU, R. et PINELLI, A.F. :

La capacité pulmonaire utilisable à l'effort : test pour l'exploration de la fonction ventilatrice pulmonaire.
Xe Congrès National de la Tuberculose, Strasbourg, 1948 a.

TIFFENEAU, R. et PINELLI, A.F. :

Régulation bronchique de la ventilation pulmonaire.
J. Franç. Méd. Chir. Thor., 1948 b, 2, 221

TRENDELENBURG, P. :

Physiologische und pharmacologische untersuchungen an der isolierten Bronchialmuskulatur.
Naunyn. Schmiedebergs. Arch., 1912, 69, 79-107.

TROQUET, J., PETIT, J.M., JAGENEAU, A., SCHAPER, W.,
SNAPPE, R. et LECOMTE, J. :

Effet du pentothal sur les résistances au débit aérien du Chien.
C.R. Soc. Biol., 1961, 155, 2214-2217.

VAILLE, C. :

Contribution à l'étude des hyperglycémies médicamenteuses ou toxiques.
Thèse Pharmacie, 1937, P. et A. DAVY Ed.

VISSCHER, M.B., HADDY, F.J. et STEPHENS, G. :

The physiology and pharmacology of lung edema.
Pharmacol. Rev., 1956, 8, 389-434.

WALE, J. :

The action of practolol and propranolol on the rabbit isolated atrium.
Eur. J. Pharmacol., 1970, 9, 387-390.

WALE, J., PUN, L.Q. et RAND, M.J. :

The effects of ICI 50 172, propranolol, pronethalol and MJ 1999 on β -receptors.
Eur. J. Pharmacol., 1969, 8, 25-35.

WATTS, D.T. :

Epinephrine in the circulating blood during ether anesthesia.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1955, 114, 203-210.

WHITTERIDGE, D. et BULBRING, E. :

Changes in activity of pulmonary receptors in anaesthesia and their influence on respiratory behaviour.
J. Pharmacol., 1944, 81, 340-359.

WIDDICOMBE, J.G. :

The activity of pulmonary stretch receptors during bronchoconstriction, pulmonary oedema atelectasis and breathing against a resistance.
J. Physiol. (London), 1961, 159, 436

WIDDICOMBE, J.G. :

Regulation of tracheobronchial smooth muscle.
Physiol. Rev., 1963, 43, 1-37.

WIDDICOMBE, J.G. :

Action potentials in parasympathetic and sympathetic efferent fibre to the trachea and lungs of dogs and cats.
J. Physiol. (London), 1966, 186, 56-88.

WIDDICOMBE, J.G. :

Parasympathetic nervous system and control of respiratory functions.
Journées d'Enseignement post-universitaire. IIIe réunion internationale d'Anesthésiologie et de Réanimation, Paris, 1971.

WOESTIJNE (Van de), K.P. :

Les propriétés élastiques de l'oesophage dans la mesure de la pression intrathoracique chez l'Homme.
Arch. Int. Physiol., 1962, 70, 533-546.

WOESTIJNE (Van de), K.P. et NAEDTS, J.P. :

Changes in esophageal pressure transmission during determination of lung compliance.
J. Appl. Physiol., 1966, 21, 441-444.

WOESTIJNE (Van de), K.P., TROP, D. et CLEMENTS, J. :

La compliance pulmonaire. Influence de la position corporelle et du volume d'air dans le ballonnet oesophagien.
J. Physiol. (Paris), 1969, 61, 183

WOHL, M.E.B., TURNER, J. et MEAD, J. :

Static volume pressure curves of dog lungs, in vivo and in vitro.
J. Appl. Physiol., 1968, 24, 348-354.

YAMAMOTO, J. et SEKIYA, A. :

On the pressor action of propranolol in the rat.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1969, 173, 372-380.

ZAID, G. et BEALL, G.N. :

Bronchial response to beta-adrenergic blockade.
New Engl. J. Med., 1966, 275, 580.

ZELKOWITZ, P.S., MODELL, J.H. et GIAMMONA, S.T. :

Effect of ether and halothane inhalation on pulmonary
surfactant.
Am. Rev. Respiratory Diseases, 1968, 97, 795-800.

